

ESSAI SUR LE PROBLÈME DE LA NATURE DES ULTRA-VIRUS

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 21 Mai 1930

PAR

PAUGET Paul-Charles-Robert

Né le 31 mai 1905, à Audincourt (Doubs)

MEMBRES DU JURY :

M. PINOY, professeur de microbiologie et cryptogamie	<i>Président</i>
MM. RAYNAUD, professeur de clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	} <i>Juges</i>
SENEVET, professeur de parasitologie et zoologie médicale	
COURRIER, agrégé (histologie)	

BESANÇON

IMPRIMERIE JACQUES ET DEMONTROND

1930

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Doyen	MM. LEBLANC (*, I, I. (3)).
Doyen Honoraire	HERAIL (*, I. (3))
Assesseur	GILLOT (I. (3)).

PROFESSEURS

Clinique médicale infantile	CANGE (*, I. (3)).
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	GILLOT (I. (3)).
Clinique chirurgicale	RAYNAUD (*, I, I. (3)).
Clinique obstétricale et puériculture du 1 ^{er} âge	COSTANTINI (*, I, A. (3))
Clinique ophtalmologique	LAFFONT (*, I, I. (3))
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.	LOMBARD (I, I. (3)).
Clinique médicale	AUBRY (*, I, A. (3)).
Histologie et Embryologie	WEBER (*, I, I. (3)).
Anatomie pathologique	POUJOL (I. (3)).
Chimie biologique et toxicologie	MAILLARD (*, I. (3)).
Hygiène, hydrologie et climatologie	CHASSEVANT (O. *, I. (3), O. (3)).
Physiologie	TOURNADE (O. *, I, I. (3)).
Pharmacie	MUSSO (I. (3)).
Médecine légale	GIRAUD (O. *, I, A. (3)).
Anatomie	LEBLANC (*, I, I. (3)).
Microbiologie et cryptogamie	PINOY (*, I. (3)).
Physique médicale	PORTES (*, I, I. (3)).
Anatomie médico-chirurgicale et médecine opératoire	CABANES (*, I, I. (3)).
Parasitologie et Zoologie médicale	SENEVET (I, A. (3)).
Chimie minérale et organique	WUNSCHENDORFF (I. (3)).
Thérapeutique	N...
Botanique et matière médicale	N...
Pathologie générale et pathologie médicale.	N...

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARGAUD (*, I. (3)).	MM. HERAIL (*, I. (3)).
VINCENT (*, I. (3)).	SOULIE (*, I. (3)).

CHARGÉS DE COURS

Enseignement théorique des élèves sages- femmes	MM. FUSTER (*, I, I. (3)).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	ABOULKER (*, I. (3)).

AGREGES

Chirurgie	{	MM. DUBOUCHER (I. (3)).
		FERRARI (I. (3)).
	{	MOGGI (*).
Médecine		POROT (A. (3)).
	{	LEBON (*, I).
Physiologie		HERMANN (I).
Anatomie	{	RIBET (I).
Chimie médicale		N...
Obstétrique	{	HOUEL (*, I, A. (3)).
Histologie		COURRIER (I).
Histoire naturelle pharmaceutique	{	FOURMENT.

NOTA. — La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

ESSAI SUR LE PROBLÈME DE LA NATURE DES ULTRA-VIRUS

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 21 Mai 1930

PAR

PAUGET Paul-Charles-Robert

Né le 31 mai 1905, à Audincourt (Doubs)

MEMBRES DU JURY :

M. PINOY, professeur de microbiologie et cryptogamie	<i>Président</i>	
MM. RAYNAUD, professeur de clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées		} <i>Juges</i>
SENEVET, professeur de parasitologie et zoologie médicale COURRIER, agrégé (histologie)		

BESANÇON

IMPRIMERIE JACQUES ET DEMONTROND

—
1930



A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ A FORMER
MON ESPRIT ET MON CŒUR

A MES PARENTS

A MA FIANCÉE

A MA FAMILLE

A MES MAITRES

A MES CHERS DISPARUS

Cette thèse est dédiée en hommage de pieuse
reconnaissance et de profonde affection

A M. LE PROFESSEUR SOULIÉ

Qui, le premier, a bien voulu nous ouvrir
les portes de son laboratoire.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR PINOY

Dont les conseils nous ont toujours été
particulièrement précieux, et qui nous a
toujours réservé le meilleur accueil dans
son laboratoire de la Faculté.

A MES JUGES

A TOUS CEUX QUI M'ONT AIDÉ

INTRODUCTION

Le problème de la nature des ultra-virus peut être considéré, à juste titre, comme un des plus passionnants de la biologie moderne. On ne peut, en effet, l'aborder sans se demander si les ultra-virus sont des êtres vivants, suivant la conception classique, ou de simples diastases, comme le voudraient certains auteurs. Répondre dans le premier sens, c'est bouleverser la notion de l'organisation cellulaire considérée comme le fondement essentiel et nécessaire des phénomènes de la vie. Car une cellule suppose un agencement complexe de micelles colloïdales, tandis qu'un ultra-virus, comme nous le verrons, est réduit aux dimensions de micelles isolées. Dire, d'un autre côté, que l'ultra-virus est une diastase, c'est conférer à cette substance inerte une propriété qui paraît à première vue exorbitante, celle de se régénérer en cours d'action; c'est élever quelque chose de chimique presque à la dignité de quelque chose de vivant.

D'une manière comme de l'autre, ne va-t-on pas aboutir à créer dans la classification une sorte de zone intermédiaire

entre ce qui est considéré, par définition, comme vivant et ce qui est considéré, par définition, comme inerte ? Conception qui aurait une portée considérable, car elle serait, au fond, une atteinte aux théories Pastoriennes dont la biologie vit depuis plus d'un demi-siècle.

CHAPITRE PREMIER

LA DÉFINITION DE L'ULTRA-VIRUS

Mais il s'agit tout d'abord de définir ce que l'on entend par ce terme d'ultra-virus. L'ultra-virus possède-t-il des caractères distinctifs qui permettent de le différencier, avec précision et certitude, de tout ce qui n'est pas l'ultra-virus ?

Le caractère de filtrabilité sur bougie ne suffit pas pour distinguer l'ultra-virus du microbe. Certains microbes visibles sont, en effet, capables, dans certaines conditions, de traverser les bougies. L'ultra-virus possède, nous l'avons déjà dit, un caractère beaucoup plus précis, celui d'être réduit à l'état de micelles colloïdales dissociées. Un microbe résulte de l'agencement d'un certain nombre de micelles constituant un ensemble morphologique plus ou moins stable. Dans le cas de l'ultra-virus cet agencement n'existe pas : les particules qui portent la propriété ultra-virus possèdent les dimensions de micelles colloïdales isolées ; c'est ce que démontre l'épreuve de l'ultra-filtration sur membranes de collodion à pores calibrés.

Second caractère différentiel d'avec le microbe, l'ultra-virus ne se multiplie qu'aux dépens de cellules vivantes. L'ultra-virus saprophyte, capable de se reproduire aux dépens de substances chimiques inertes, n'a jamais pu être isolé malgré les efforts de tous les chercheurs.

Il est vrai que sa présence pourrait passer inaperçue. Si nous affirmons la multiplication d'un microbe saprophyte,

c'est que nous constatons, dans le milieu de culture, l'apparition d'un trouble, corroborée par l'augmentation du nombre des germes microscopiquement décelables. C'est aussi que l'analyse chimique met en évidence d'importantes modifications subies par le milieu : des fermentations, en particulier, ont pu se produire. Nous ne parlons pas de la reproduction en série du pouvoir pathogène, puisque nous avons supposé que nous avions affaire à une souche essentiellement saprophyte.

Dans le cas où nous nous trouverions en présence d'un ultra-virus saprophyte en voie de multiplication, nous ne verrions rien de tout cela : l'ultra-virus ne saurait ni être visible au microscope, ni troubler le milieu. Son développement ne s'accompagnerait, selon toute vraisemblance, que de modifications chimiques minimales, impossibles à déceler par nos méthodes d'analyse. L'ultramicroscopie pourrait-elle nous fournir une indication ? Les micelles ultra-virus sont très difficiles à voir à l'ultramicroscope : elles se confondent avec une infinité d'autres micelles colloïdales au milieu desquelles elles se trouvent perdues. Des objections de même ordre pourraient être faites à la méthode de surcoloration de Borrel qui, d'après son auteur, permet de voir certains ultra-virus.

Ces deux méthodes, ultramicroscopie et surcoloration, ont pourtant permis à certains auteurs de constater, ou de croire constater, la multiplication des ultra-virus en présence de substance vivante. Jamais pareille observation n'a été faite si l'ultra-virus n'avait à sa disposition des cellules sensibles à son action pathogène. On peut considérer qu'il y a là, sinon une preuve, du moins un argument sérieux contre la possibilité de l'existence d'ultra-virus saprophytes.

Mais s'il n'existe pas d'ultra-virus essentiellement saprophyte, n'est-il pas possible d'habituer au saprophytisme les ultra-virus pathogènes ? La plupart des auteurs admettent que tous les ultra-virus connus sont incultivables en dehors

des tissus vivants. L'état micellaire de l'ultra-virus apparaîtrait donc comme rigoureusement incompatible avec une multiplication en milieu inerte. Cette règle serait trop générale pour qu'il puisse s'agir d'une incompatibilité accidentelle. Il ne pourrait être question que d'une incompatibilité de nature.

Mais est-il légitime d'affirmer d'une manière aussi absolue que jamais on n'a réussi à cultiver d'ultra-virus pathogène en milieu inerte ? Ne trouve-t-on pas dans la littérature plusieurs publications d'auteurs qui prétendent avoir réussi à cultiver tel ou tel ultra-virus ? Le fait est parfaitement exact. Mais ce qui est très remarquable c'est que, dans tous les cas où l'on a déclaré obtenir une culture de l'ultra-virus, on a constaté l'apparition de formes microbiennes visibles. Voici, dans le cas du virus vaccinal, l'expérience réalisée par Fornet (*Centralbl. f. Bakt.* 1922, et *Bul. Inst. Pasteur* 1922, p. 562). Un centimètre cube de lymphé vaccinale, purifiée par l'éther suivant la méthode propre à l'auteur, et diluée à 1/10, est introduite dans 100 centimètres cubes de bouillon glucosé. Une telle dilution est primitivement inactive. Elle devient active au bout de huit jours de séjour à l'étuve, en anaérobiose, mais, au même moment apparaissent dans le milieu des formes microbiennes, que l'auteur dénomme « *Microsoma variolae* ».

Voici encore une autre expérience réalisée par Harry Plotz (*Compte rendu Ac. Sc.*, 8 mai 1922). L'auteur prélève 2 à 3 centimètres cubes de sérum d'un lapin inoculé de virus vaccinal depuis environ 80 heures ; il les porte dans des tubes à essai renfermant le milieu de Smith Noguchi. Il opère en anaérobiose stricte. Au bout de 24 heures apparaît un trouble opalescent ; plus tard se produit un dépôt blanchâtre constitué par de petits cocci de 0,2 μ à 0,3 μ ne prenant pas le Gram. Après 14 passages l'inoculation au lapin n'a pas cessé d'être positive, ce qui démontre qu'il y a bien eu régénération du virus.

De telles observations contribuent à nous confirmer dans

cette idée qu'un être vivant, s'il est réduit à l'état de micelles isolées, n'est pas doué du pouvoir de multiplication en milieu inerte. L'agrégation, l'organisation morphologique de ses micelles sous la forme d'éléments microscopiquement visibles est le prélude indispensable de toute reproduction de l'ultra-virus.

Après l'épreuve, la contre-épreuve : est-il exact réciproquement que les bactéries, lorsqu'elles perdent leur constitution cellulaire pour prendre la forme de micelles isolées, perdent en même temps leur pouvoir de prolifération en milieu inerte ? Il semble que ce point particulier n'ait guère été étudié. Il faut tout d'abord se garder de croire que toutes les formes bactériennes filtrantes correspondent à de telles formes micellaires. En réalité des granulations visibles peuvent être susceptibles de traverser les bougies. La démonstration de l'existence des formes micellaires ne paraît faite que dans le cas des « protobactéries » apparues sous l'action du bactériophage.

Voici, en effet, comment se présente ce phénomène. Faisons agir un bactériophage sur une souche de bactéries sensibles : la lyse se produit. Filtrons le liquide limpide obtenu sur membrane de collodion suffisamment serrée pour ne laisser passer que des micelles isolées. Souvent, au bout d'un temps variable, pouvant aller jusqu'à plusieurs mois, nous verrons le milieu se retrouver : une culture de la bactérie initiale s'est reproduite. Il est nécessaire d'admettre que des formes filtrantes micellaires, des « protobactéries », suivant la terminologie adoptée par d'Hérelle, avaient traversé le filtre. Or, ces protobactéries n'ont évidemment commencé à proliférer qu'au moment où elles se sont retransformées en formes visibles, et où le milieu s'est troublé. S'il en avait été autrement, nous aurions constaté une atténuation du bactériophage, antérieure à la réapparition du trouble : toute prolifération bactérienne en présence du bactériophage correspondant s'accompagne, en effet, d'une atténuation de ce bactériophage qui se trouve,

en quelque sorte, vaincu. Or, l'atténuation du bactériophage ne peut être constatée qu'une fois le trouble développé.

Les formes filtrantes du bacille de Koch revêtent-elles aussi la forme micellaire ? Il est impossible de l'affirmer. Seules des filtrations sur ultra-filtres calibrés avec précision pourraient permettre de résoudre le problème. Remarquons toutefois que les cultures de ces formes filtrantes s'accompagnent toujours de la réapparition de formes visibles et que la description qu'en font les auteurs rappelle étrangement celle que nous venons de rapporter à propos de la culture de l'ultra-virus vaccinal (formation d'un dépôt blanchâtre, de granulations tombant au fond du tube).

L'étude de tous ces faits nous conduit à penser qu'il n'y a pas de différence de nature entre l'ultra-virus et le microbe : en ce sens qu'ils peuvent se transformer l'un dans l'autre. L'ultra-virus diffère du microbe comme la vapeur diffère de l'eau qui lui a donné naissance : deux aspects différents masquent une identité de nature.

Il nous est impossible de dire si tous les ultra-virus peuvent prendre la forme microbe et tous les microbes la forme ultra-virus. Il y a, certes, beaucoup d'ultra-virus qu'on n'a jamais vu s'agglomérer en formes visibles. Cela est tellement vrai que la plupart des auteurs réservent à ceux-là seuls l'appellation d'ultra-virus. Les formes filtrantes des microbes seraient pour eux radicalement différentes des ultra-virus.

Il nous semble que le principe même d'une telle classification pêche par la base, et voici pourquoi : On doit logiquement classer ensemble tous les êtres qui diffèrent moins les uns des autres qu'ils ne diffèrent des êtres voisins. Les ultra-virus et les formes protobactériennes ont ce caractère morphologique essentiel en commun d'être réduits aux dimensions de micelles colloïdales ; ils ont, en outre, ce caractère physiologique commun de ne pas se reproduire en milieu inerte. En quoi ils diffèrent essentiellement de tous les microbes connus sous leur

forme visible. Il serait artificiel de rompre une pareille unité morphologique et fonctionnelle. D'autre part les travaux expérimentaux récents tendent de plus en plus à réduire le nombre des ultra-virus qu'on pourrait qualifier d'essentiels. L'ultra-virus du typhus ne serait que la forme filtrante du Prothéus X 19 (expériences de M^{lle} Fejgin). Le virus du sarcome de la poule de Peyton Rous ne serait qu'une forme filtrante du staphylocoque (d'Hérelle et Peyre, *Compte rendu Ac. Sc.*, 18 juillet 1927). Il ne s'agit là que de deux expériences prises entre beaucoup d'autres. Il pourrait se faire qu'un jour la classe des ultra-virus purs disparaisse complètement.

Nous avons ainsi, dans la mesure du possible, situé l'ultra-virus par rapport au microbe. Reste à le situer par rapport à la diastase. Le caractère qui permet de saisir la différence est évident *a priori*. Il est possible que la diastase ne s'use pas en exerçant son action ; mais l'ultra-virus possède un autre pouvoir : c'est, lorsqu'on l'introduit dans une cellule vivante, de déterminer l'apparition à l'intérieur de cette cellule d'une nouvelle quantité de « substance ultra-virus » identique à la sienne propre. Il convient, d'ailleurs, d'insister sur ce fait que la nouvelle substance ainsi produite est bien la reproduction fidèle de celle qui a déclenché la maladie cellulaire. Ou du moins on ne pourra modifier ses propriétés que partiellement et progressivement par des passages successifs. Pour citer un exemple, un bactériophage anti-Shiga, sensible à l'action de la trypsine, et un bactériophage anti-coli, réfractaire à cette même action, peuvent s'adapter chacun à la bactérie homologue de l'autre, mais ils conservent leurs caractères respectifs au point de vue de leur susceptibilité à être détruits par la trypsine (Wollmann, *Compte rendu Soc. Biol.*, 1927, p. 332). Bordet et Ciuca, confirmant les expériences de d'Hérelle, ont, de leur côté, abouti à des résultats analogues. On pourrait multiplier les exemples. Il est banal de dire qu'une souche d'ultra-virus possède des propriétés de tous ordres et, en

particulier, des propriétés pathogènes bien déterminées.

Nous avons cité tout à l'heure parmi les ultra-virus le virus du sarcome de la poule de Peyton Rous ; nous venons de citer le bactériophage. N'avons-nous pas eu tort d'admettre ainsi d'emblée que tous deux doivent se classer parmi les ultra-virus ? On pourrait nous reprocher d'ignorer les travaux de Carrel, de Fischer et de plusieurs auteurs sur le sarcome de Rous, aussi bien que les théories chimiques et physiques concernant la nature du bactériophage. Tel n'est pourtant pas le cas. Nous avons pris la précaution de chercher dès le début à définir ce que nous entendions par ultra-virus. Nous avons choisi comme caractères distinctifs des ultra-virus les trois caractères qui mettent en évidence, tant dans le monde biologique que dans le monde physico-chimique, les plus représentatifs d'entre eux. Si le virus de Rous et celui de d'Hérelle possèdent tous deux ces caractères, aucun doute ne saurait subsister quant à la place qu'il convient de leur attribuer dans la classification. Cas du virus de Rous : l'état micellaire paraît démontré par la réussite de l'ultra-filtration ; le fait de la reproduction obligée aux dépens d'éléments vivants est bien acquis : ces éléments vivants sont représentés par les tissus des poulets porteurs de tumeurs ; il existe des « souches » de virus reconnaissables à certains caractères constants. Donc, par définition, nous devons admettre que le « principe » de Rous est un ultra-virus.

Reste le cas du bactériophage : son existence à l'état micellaire n'est niée par personne. On ne discute que de la dimension de ses micelles. Sa reproduction obligatoire aux dépens de bactéries vivantes ne fait pas davantage de doute. Il est bien certain, d'autre part, qu'il existe des souches de bactériophages conservant leurs caractères propres après passage en série : c'est ce que nous avons déjà fait remarquer tout à l'heure. Le bactériophage doit donc, par définition, être considéré comme un ultra-virus.

CHAPITRE II

LE CHAMP D'ACTION DE L'ULTRA-VIRUS : LA CELLULE

Maintenant que nous avons en quelque sorte placé les ultra-virus dans la case de la classification qui leur convient, il nous reste à nous demander quels phénomènes détermine dans une cellule l'introduction d'un ultra-virus pathogène vis-à-vis de cette cellule. Deux éléments vont se trouver en présence : l'ultra-virus et la cellule. L'ultra-virus est représenté par une série de micelles colloïdales isolées ne présentant entre elles aucun rapport constant de contiguïté ou de continuité. Il n'en est pas de même de la cellule. Ce que nous appelons cellule est constitué par un ensemble complexe de micelles baignant dans un liquide chargé en substances dissoutes. Les différents constituants de cet ensemble sont agencés entre eux d'une manière telle que l'intégrité morphologique et physiologique de la cellule soit assurée d'une manière sinon définitive, du moins prolongée. Nous sommes bien forcés d'admettre qu'il existe dans l'espace un substratum matériel caractéristique de la cellule, constitué par des micelles colloïdales « engrenées » entre elles d'une manière constante, cet engrenement étant la conséquence des propriétés physico-chimiques des micelles considérées.

Essayons de préciser la nature des mécanismes qui vont jouer dans un tel milieu. La substance vivante va se définir

à nous, semble-t-il, par trois propriétés physiologiques essentielles : assimilation, reproduction, réaction. Il importe de bien préciser le sens exact de ces trois termes et, en particulier, de bien définir les rapports de l'assimilation et de la reproduction. Nous ne donnerons peut-être pas à ces mots la signification qu'il est classique de leur donner. L'idée de reproduction paraît, en effet, pour beaucoup d'auteurs, se confondre avec celle de division cellulaire, tandis que l'idée d'assimilation est solidaire de celle d'accroissement morphologiquement appréciable. Nous chercherons à saisir à une échelle inférieure le jeu de ces mécanismes en nous efforçant de penser non plus en morphologistes, mais en physiologistes.

Considérons, dans le milieu intérieur d'un organisme, telle ou telle hormone qui le caractérise. Il existe quelque part un mécanisme producteur de cette hormone. Nous dirons qu'un tel mécanisme possède le pouvoir d'assimilation, puisqu'il groupe les substances chimiques dissociées dont il dispose pour construire, à chaque instant, quelque chose de *semblable* à l'hormone déjà existante. Mais nous ne parlerons de reproduction qu'autant que ces mécanismes eux-mêmes, et non plus seulement les micelles d'hormone qu'ils fabriquent, se trouveront avoir augmenté de nombre.

Dans le cas le plus ordinaire, le phénomène d'assimilation se matérialise à nos yeux par telle ou telle sécrétion cellulaire (1), alors que le phénomène de reproduction est symbolisé par celui de la multiplication de la cellule. Mais il ne faut pas

(1) Remarquons, au passage, que dans le cas ordinaire d'une sécrétion externe, ce ne sont pas directement les produits de cette sécrétion qui sont « assimilés », mais les diastases et les hormones destinées à en déterminer l'apparition.

Par exemple, dans le cas de la sécrétion biliaire, ce n'est pas directement la cholestérine qui sera « assimilée », mais la cellule hépatique « assimilera » au sens que nous avons donné à ce terme, l'ensemble des diastases qui orienteront les phénomènes chimiques, au sein de la cellule, de manière à déterminer la production de la cholestérine.

perdre de vue la nature intime de ces phénomènes : c'est à une échelle inférieure à l'échelle microscopique qu'il convient de « voir » l'assimilation et la reproduction. De là la portée des définitions que nous avons essayé d'en donner.

Que faut-il entendre par faculté de « réaction » ? le pouvoir que possède un organisme dans lequel on fait pénétrer un produit biologique étranger de fabriquer la substance qui, électivement, sera capable d'annihiler l'effet de ce produit.

A ces trois facultés d'assimilation, de reproduction et de réaction on peut rattacher plus ou moins tous les phénomènes de la vie. Mais si nous cherchons à nous représenter les mécanismes dont elles supposent l'existence, nous nous trouvons immédiatement en présence de deux conceptions possibles : ou bien on peut imaginer que chaque assimilation, chaque reproduction, chaque réaction nécessite une sorte de mise en tension diffuse du protoplasme tout entier. Ou il faut admettre que ces facultés relèvent de supports matériels bien définis dans l'espace, susceptibles d'être isolés, au moins fonctionnellement, au sein du protoplasme.

Cherchons à déterminer laquelle de ces deux hypothèses est la vraie.

Nous pouvons tout d'abord nous appuyer sur des considérations d'ordre général et, en quelque sorte, philosophique. Nous nous trouvons en présence de « phénomènes », au sens le plus général de ce mot. Approfondissons un peu la notion de phénomène. Lorsque nous disons que nous constatons un phénomène, c'est une série de manifestations diffusées dans l'espace que nous enregistrons. Mais ces manifestations ne peuvent être homogènes en tous points dans un univers où la diversité constitue la loi. Il y a donc des portions d'espace où, nécessairement, elles doivent prendre une valeur particulière, une importance, pourrait-on dire, nodale. A ces points nous rapportons l'origine du phénomène, bien que le phénomène se manifeste ailleurs qu'en ces points. Allant plus loin, nous disons

qu'en ces portions d'espace réside la *cause* du phénomène ; nous séparons donc la « cause » du « milieu » dans lequel elle se manifeste. La matière nous apparaît essentiellement comme discontinue. Là où il y a phénomène, il y a particule matérielle portant la cause de ce phénomène. Les phénomènes que nous envisageons maintenant ne sauraient échapper à cette loi.

Ce raisonnement paraîtra sans doute bien abstrait. Nous l'illustrerons d'une série d'exemples qui constitueront en même temps des démonstrations.

Considérons une substance chimique quelconque, un liquide par exemple. Ce liquide nous paraît essentiellement homogène. En réalité nous savons qu'il est formé d'éléments discontinus appelés molécules. Les molécules elles-mêmes peuvent nous paraître, à première vue, homogènes. Ne nous les représentait-on pas, dans la théorie cinétique des gaz, comme de petites sphères régulières, parfaitement élastiques ? Et pourtant il est possible de les dissocier en atomes. Chacune des propriétés par lesquelles elles manifestent leur existence (chaleur de fusion par exemple) peut être rapportée à la présence de ces atomes ou à la nature des liaisons qui les réunissent. De toutes manières la structure interne de la molécule apparaît discontinue. L'atome lui-même est constitué d'électrons. Ces électrons, en se déplaçant dans certaines conditions, constituent l'électricité. L'électricité, qui se présentait à notre esprit comme le type des phénomènes de tension continue, possède donc en réalité une structure discontinue. Poursuivant notre investigation dans le sens de l'intimité de la matière, nous nous trouvons en présence de l'énergie. L'énergie, elle aussi, possède une structure discontinue : elle n'est qu'une agrégation de quanta dissociables, suivant la théorie de Planck.

Le raisonnement qui nous pousse à considérer la nature comme essentiellement discontinue reçoit donc la plus éclatante des confirmations. Et d'ailleurs, ce qui mieux que tout le

reste nous fait concevoir sa valeur, c'est l'histoire même de l'évolution philosophique et scientifique. Les disciples de Pythagore et d'Epicure faisaient-ils autre chose que de penser ce raisonnement d'une manière, plus ou moins inconsciente lorsqu'ils affirmaient, en dehors de tout argument inductif et expérimental, la discontinuité de la matière ? La science a eu bien souvent tendance à abandonner cette idée directrice : les faits ne manquaient pas qui semblaient autoriser à traiter d'utopies les constructions des anciens philosophes. Le développement de la physique moderne n'en est pas moins venu, tout d'un coup, donner à ceux-ci la plus complète des revanches. Les partisans de la méthode inductive, qui a fourni la démonstration, doivent bien reconnaître la puissance de la méthode déductive qui avait permis à quelques grandes intelligences de devancer l'avenir.

On pourrait dire, il est vrai, que ce qui s'applique au monde physico-chimique ne s'applique pas nécessairement au monde biologique. Il serait facile, en continuant d'employer la méthode déductive, de démontrer que nécessairement la loi de discontinuité doit s'appliquer à toutes les propriétés des êtres vivants. Il paraîtra, sans doute, moins fastidieux et, pour beaucoup d'esprits, plus démonstratif de chercher des arguments expérimentaux.

Ces arguments ne manquent pas. Considérons, par exemple, le problème de la fécondation chez les êtres vivants supérieurs. Les hommes du moyen âge pensaient, de la manière la plus naturelle, qu'elle résultait de la combinaison de deux liquides homogènes, l'un d'origine mâle, l'autre d'origine femelle. Les progrès de la microscopie nous ont aujourd'hui démontré que ce sont en réalité des particules bien définies dans l'espace qui, au sein des liquides, doivent être considérées comme vectrices de la propriété de génération. Ces particules ne sont autres que les spermatozoïdes du côté mâle et les ovules du côté femelle.

On pensait d'autre part, il y a quelques années, que les relations morphologiques et fonctionnelles entre les différentes parties d'un organisme étaient liées à des phénomènes continus de « tension », à des actions nerveuses à distance. Remarquons en passant qu'une étude attentive de ces actions nerveuses aboutirait à nous les faire considérer comme discontinues. Mais il n'est pas nécessaire d'entreprendre cette étude. La découverte des hormones circulantes a bien clairement démontré que c'étaient avant tout des particules matérielles, des micelles colloïdales, qui possédaient le pouvoir d'orienter de telle ou telle manière les transformations statiques et dynamiques d'un être vivant.

Enfin toutes ces constatations parcellaires, relatives à la discontinuité matérielle des propriétés biologiques, viennent se placer d'une manière qu'on aurait envie de qualifier de providentielle dans le cadre des théories Mendéliennes.

Il serait beaucoup trop long d'étudier ici, point par point, le détail de ces théories. Il est néanmoins possible d'affirmer aujourd'hui que le gène Mendélien n'est pas une simple vue de l'esprit. Chaque propriété héréditaire des êtres vivants a pour support une particule matérielle appelée gène. Il faut bien admettre l'existence de ces particules discontinues, puisqu'une sorte de loi du tout ou rien préside à la transmission des caractères. Les gènes qui font partie d'un même chromosome sont nécessairement transmis solidairement au cours des phénomènes cellulaires de la génération chez les animaux supérieurs. Cette notion de gène s'est même tellement concrétisée que certains auteurs ont pu, chez les *Drosophiles*, profiter de ce que la morphologie de l'appareil chromosomal est plus facile à étudier pour y localiser microscopiquement les gènes porteurs de tel ou tel caractère héréditaire. Un être vivant doit donc être considéré comme une mosaïque de gènes Mendéliens agencés entre eux.

Ainsi, de quelque côté que nous regardions, tout nous pousse

à admettre que ce sont bien des particules matérielles définies qui doivent présider à chaque phénomène d'assimilation, à chaque phénomène de reproduction et à chaque phénomène de réaction.

CHAPITRE III

L'ASSIMILATION

Voici d'abord l'assimilation. L'assimilation en général doit être considérée comme une somme d'assimilations particulières. Chacune de ces assimilations fragmentaires aboutit à la production d'éléments colloïdaux qui portent en eux une potentialité tant morphologique que dynamique.

Morphologique d'abord : ce n'est pas énoncer une hypothèse que d'affirmer l'existence, dans tous les organismes vivants, uni ou pluricellulaires, d'un réticulum de micelles colloïdales articulées bout à bout. Si, en effet, il n'existait pas un certain « squelette colloïdal », si toutes les micelles qui constituent un organisme étaient libres les unes par rapport aux autres, il ne saurait y avoir aucune constance dans la morphologie de cet organisme. Sa malléabilité plastique serait extrême.

Mais il est bien certain, d'autre part, que ces micelles ne peuvent, par leur accollement, former un tout continu. Entre ces micelles circulent des liquides vecteurs de substances dissoutes et d'autres micelles colloïdales, libres celles-ci. La vie suppose cette sorte de mouvement perpétuel. Dire que les micelles fixes laissent entre elles des « vides », c'est dire qu'elles sont groupées suivant le mode réticulaire. Ce réticulum est fait de pièces et de morceaux. Ces pièces et ces morceaux se ramènent sans doute, pour chaque espèce vivante, à un certain nombre de types, chaque type se rencontrant maintes fois au sein d'un même organisme. Chacun de ces éléments doit évi-

demment être produit par un phénomène d'assimilation, puisqu'il est créé *semblable* à d'autres éléments identiques qui existaient déjà antérieurement. Des affinités physico-chimiques électives font que chacune des pièces libérées dans le milieu intérieur vient accroître le réticulum d'une manière déterminée, en un point déterminé. C'est ainsi qu'un fragment d'un jeu de puzzle ne peut devenir solidaire de ses voisins qu'autant qu'il existe un agencement réciproque de tous les fragments, agencement caractéristique du jeu considéré.

Du moment que la croissance n'est pas indéfinie, du moins chez les êtres pluricellulaires, c'est qu'à un certain moment le réticulum se ferme en quelque sorte fonctionnellement sur lui-même. Les portions terminales de ses filaments ont épuisé leurs affinités. C'est ainsi que la construction du jeu de puzzle est terminée lorsque le jeu dessine une figure dont le bord libre n'est plus susceptible d'un engrènement.

A côté des éléments destinés à l'édification morphologique de l'organisme existent, avec tous les intermédiaires désirables, d'autres éléments qui possèdent un rôle essentiellement fonctionnel. Ces éléments sont représentés par les hormones et les diastases. Toutes les grandes fonctions biologiques sont essentiellement sous leur dépendance.

Ainsi donc un organisme nous apparaît comme une vaste usine où se poursuivent simultanément de multiples assimilations. « Eléments » morphologiques et « éléments » fonctionnels sont ainsi élaborés en abondance. Chacun d'eux est représenté par une micelle colloïdale. Si la propriété caractéristique de chaque élément est portée par une micelle, il y a lieu d'admettre aussi que la propriété d'assimiler ces éléments eux-mêmes est portée par d'autres micelles que nous appelons « micelles assimilatrices (1) ».

(1) Nous employons le terme de micelle d'une manière peut-être inexacte ; il faudrait dire plutôt granule, car probablement, dans la micelle, c'est le granule qui doit jouer le rôle dont nous parlons.

Sur le mécanisme d'action des micelles assimilatrices on peut émettre deux hypothèses. Du moment que les micelles spécifiques (nous appellerons ainsi celles qui portent telle ou telle propriété caractéristique de l'être) sont reliées à celles qui existaient antérieurement par un véritable lieu d'hérédité, on peut admettre que le phénomène d'assimilation suppose la mise en contact et en relation fonctionnelle de deux micelles : une micelle spécifique et une micelle assimilatrice. La micelle assimilatrice aurait le pouvoir de photographier en quelque sorte la précédente.

Mais voici la seconde hypothèse possible. On peut soutenir que les différentes micelles spécifiques produites prendraient leur origine dans des sortes de moules fonctionnels possédant des caractéristiques constantes. La constance de ces moules garantirait la constance morphologique et physiologique de l'individu et de ses descendants. Mais alors il serait nécessaire d'admettre qu'à un moment ou à un autre ces moules eux-mêmes sont susceptibles d'être reproduits. On aboutit à une absurdité, car il serait matériellement impossible qu'une infinité de moules aient pu s'imbriquer ainsi les uns dans les autres depuis les origines de la vie.

Force nous est d'adopter notre première hypothèse. Mais de nouveau une alternative se présente à nous : ou bien on peut penser que chaque micelle assimilatrice n'est susceptible de reproduire qu'un élément bien déterminé, ou bien, au contraire, on peut admettre que toute micelle assimilatrice est susceptible de reproduire n'importe quelle micelle spécifique pourvu d'entrer en relation avec elle.

Supposons que ce soit la première interprétation qui soit la bonne et demandons-nous comment de telles micelles assimilatrices pourront être reproduites. Elles ne pourraient l'être qu'à condition que chacune d'elles entre en association avec une autre micelle assimilatrice qui lui serait électivement destinée. Celle-ci, à son tour, aurait besoin d'une nouvelle micelle

assimilatrice spécialement constituée pour la reproduire, et ainsi de suite indéfiniment. Nous aboutissons à une impossibilité matérielle.

On pourrait dire, il est vrai, que les micelles assimilatrices ne sont peut-être pas reproduites en bloc, ainsi que nous l'avons supposé. On peut les imaginer faites de pièces et de morceaux, et ce serait chacune de ces pièces, chacun de ces morceaux qui serait reproduit isolément pour son propre compte. Ces fragments pourraient, par exemple au contact de la micelle spécifique et sous son influence physico-chimique, se grouper de manière à former la micelle assimilatrice apte à la reproduire électivement. Mais alors nous nous trouvons devant ce dilemme. Ou bien ces éléments sont spécialement destinés à la micelle qu'ils doivent former, et nous retombons dans l'absurdité précédemment signalée. Ou bien ces éléments doivent être considérés comme interchangeables et susceptibles, par leur groupement, de donner naissance à n'importe quelle micelle assimilatrice. Nous en revenons à une autre échelle à l'hypothèse que nous avons adoptée.

Une raison d'analogie nous aurait, à elle seule, incité à adopter cette même hypothèse. En effet nous avons déjà vu qu'il doit exister des micelles chargées de la propriété de réaction aussi bien que des micelles chargées de la propriété d'assimilation. La propriété de réaction est en somme l'inverse de la propriété d'assimilation. Or nous verrons que ces micelles, que nous appellerons antigéniques, sont capables d'entrer en relation avec n'importe quelle micelle albuminoïde étrangère introduite dans l'organisme pour former une micelle nouvelle qui neutralisera électivement l'effet du produit étranger. Ces micelles antigéniques ne sauraient donc être spécifiques. Il y a toutes chances, semble-t-il, pour que les micelles assimilatrices qui représentent le mécanisme inverse jouissent de la même propriété : deux mécanismes dont l'effet est inverse se ressemblent toujours plus ou moins.

Tant que la cellule se contente de vivre sans se multiplier, le phénomène de l'assimilation, associé à celui de la réaction, suffit à expliquer l'essentiel de l'activité cellulaire. Quand la cellule vient à se diviser, il est nécessaire d'admettre qu'il y a multiplication non seulement des micelles spécifiques, mais aussi des micelles assimilatrices. Il faut donc supposer que celles-ci, au lieu de jouer le rôle assimilateur vis-à-vis de substances différentes, jouent ce rôle vis-à-vis d'elles-mêmes ou de leurs constituants. Il faut supposer aussi qu'en dehors des périodes de division cellulaire un mécanisme d'inhibition empêche de tels dispositifs de jouer. Par exemple, si une muqueuse est intacte il doit exister un « quelque chose » qui empêche ses cellules de se multiplier. Mais qu'on produise une érosion de cette muqueuse, et aussitôt la multiplication se déclenche jusqu'à ce que la perte de substance soit comblée. Quand on en arrive à ce point c'est évidemment qu'un certain équilibre a été satisfait.

Considérons de nouveau les phénomènes d'assimilation. Nous aboutissons aussi à la notion d'un équilibre de même ordre. Nous savons, en effet, que les divers produits de l'assimilation, tels les hormones et les diastases, ne sont pas sécrétés en quantité indéfinie. Certains syndromes pathologiques sont même réalisés par l'excès de l'une ou l'autre de ces sécrétions. La nécessité de l'existence d'un mécanisme d'arrêt, entrant en jeu quand un certain état d'équilibre se trouve réalisé, est donc également évidente dans le cas de l'assimilation et dans le cas de la reproduction. Demandons-nous quelle peut bien être la nature intime de ce mécanisme.

Pour cela reportons-nous dans le milieu cellulaire tel que nous avons été amenés à le concevoir. Voici d'abord un feutrage de filaments qui constitue le squelette cellulaire. Dans une des mailles de ce réticulum, et fixé à son intérieur, nous trouvons l'ensemble d'une micelle spécifique et d'une micelle assimilatrice accolées. Sur une face de la micelle assimilatrice

se trouve fixée la micelle spécifique qui est, en quelque sorte, à sa clef. Sur sa face opposée, et symétriquement, va se constituer la micelle spécifique « fille », si l'on peut s'exprimer ainsi. Cette micelle une fois formée doit inévitablement se détacher pour aller jouer son rôle là où sa présence est nécessaire. C'est donc que le liquide ambiant exerce une action dissociante qui tend à la séparer de l'élément assimilateur. Or, une telle action dissociante est bien connue des physico-chimistes. C'est elle qui préside à tous les phénomènes de dissolution, dans le cas des solutions vraies comme dans le cas des pseudo-solutions colloïdales. Ce pouvoir de dissociation, vis-à-vis de chaque substance, est toujours limité. Introduisons, par exemple, des cristaux de sel ordinaire dans de l'eau distillée. L'eau ne pourra dissocier les cristaux en molécules et en ions que jusqu'à concurrence d'une certaine quantité. Il en sera de même dans le cas de nos micelles spécifiques : quand leur concentration, à l'intérieur de la maille du réticulum, atteindra une certaine limite, les nouvelles micelles formées ne seront plus dissociées de la micelle assimilatrice. L'assimilation s'arrête donc par un mécanisme purement physique.

Nous avons constaté expérimentalement qu'il existait un mécanisme de régulation automatique des phénomènes d'assimilation et de reproduction. Nous avons, d'autre part, démontré que les mécanismes d'assimilation et de reproduction tels que nous les avons conçus devaient alternativement fonctionner ou rester aux repos suivant la concentration des micelles spécifiques libérées dans le milieu ambiant. Il est évident que ce doit être là le dispositif dont nous constatons l'existence sans pouvoir en déterminer la nature : nous avons abouti au point de croisement des deux voies où nous avaient conduits simultanément la méthode inductive et la méthode déductive.

CHAPITRE IV

LES PHÉNOMÈNES DE RÉACTION

Il nous reste à étudier les phénomènes de réaction. Nous les avons déjà définis. Chaque fois qu'une substance albuminoïde étrangère pénètre dans une cellule, la cellule réagit en produisant la substance électivement antagoniste : l'introduction de l'antigène a déterminé l'apparition de l'anticorps. Reste à préciser les rapports de l'antigène et de l'anticorps. C'est là un problème extrêmement complexe et qui a fait naître un grand nombre de théories contradictoires.

Nous n'essaierons pas d'étudier ces théories, cela nous entraînerait beaucoup trop loin. Nous tenterons de saisir les grandes lignes du phénomène en appliquant la méthode déductive sur laquelle nous n'avons, jusqu'à présent, jamais cessé de nous appuyer. Un fait domine tout le problème : c'est que le mécanisme de réaction joue, quelle que soit la substance albuminoïde étrangère introduite dans la cellule, et même si la cellule réagissante ou celles dont elle descend, n'ont jamais été en contact avec cette substance. Il est donc absurde d'admettre que la pénétration de l'antigène dans le milieu cellulaire peut y déterminer la libération d'anticorps correspondants préalablement formés. Il faut penser nécessairement que l'anticorps est, en quelque sorte, modelé par la cellule sur l'antigène : de la même manière, l'ouvrier qui veut faire la clef d'une serrure ne peut la fabriquer qu'en l'adaptant spécialement au méca-

nisme de cette serrure ; s'il ne possédait la serrure, il serait incapable de faire la clef. Nous avons admis qu'à l'exemple des propriétés d'assimilation et de reproduction, la propriété de réaction devait avoir pour support des micelles colloïdales. D'après ce que nous venons de voir, le mécanisme de réaction ne peut fonctionner qu'autant que la substance albuminoïde étrangère vient s'accoler à la micelle antigénique pour entrer en association fonctionnelle avec elle et la déterminer à produire l'anticorps correspondant. Mais voici de suite la question qui se pose : n'y a-t-il pas, pour un même antigène, plusieurs anticorps ? En d'autres termes, n'y a-t-il pas plusieurs types de micelles antigéniques capables, à partir d'un même antigène, de produire toute une série d'anticorps différents ?

Ce problème de la pluralité des anticorps est, à l'heure actuelle, particulièrement débattu. A première vue on peut être tenté de le résoudre par l'affirmative. On dit, en effet, que l'infection d'un organisme par tel ou tel microbe est suivie de l'apparition, dans les humeurs de cet organisme, d'une sensibilisatrice, d'une agglutinine, d'une précipitine, d'une opsonine, d'une lysine, de toute une série d'anticorps spécifiques vis-à-vis de ce microbe. Les diverses propriétés que représentent ces anticorps seraient bien imputables à des substances différentes puisqu'il est possible, par certains procédés, le chauffage par exemple, de séparer ces propriétés les unes des autres.

En réalité, un tel raisonnement ne prouve rien, car le microbe introduit dans l'organisme ne représente pas un antigène unique. Ainsi que toute cellule, il représente un vaste assemblage de pièces et de morceaux. Puisque nous avons introduit une multiplicité d'antigènes, devons-nous être surpris de voir apparaître une multiplicité d'anticorps ?

D'un autre côté, il faut bien nous dire que lorsque nous mettons expérimentalement des cultures bactériennes en présence des anticorps correspondants, nous n'observons pas

l'action de ces anticorps sur des antigènes à l'état libre, mais sur des antigènes imbriqués en quelque sorte les uns dans les autres pour réaliser l'ensemble morphologique du microbe. Ce que nous observons est plutôt la modification apportée à l'ensemble par l'action de chaque anticorps sur chaque antigène que l'action directe d'un anticorps bien déterminé sur un antigène bien déterminé.

Mais ne peut-on réaliser des conditions expérimentales plus favorables à l'étude de ce dernier phénomène ? Il suffit, pour cela, d'utiliser comme antigène injecté à l'animal, non plus la mosaïque d'une culture microbienne, mais un produit à la fois plus défini et moins complexe, existant sous la forme de micelles colloïdales libres. Ces conditions sont approximativement réalisées par certaines toxines, en particulier par la toxine diphtérique. L'injection de toxine diphtérique à l'animal fait apparaître dans les humeurs de celui-ci une antitoxine correspondante.

Que se passe-t-il si nous mettons en présence *in vitro* la toxine et l'antitoxine diphtérique ? Nous constatons qu'une floculation se produit. Si nous remplaçons l'antitoxine diphtérique par une autre antitoxine quelle qu'elle soit, et réciproquement dans le cas de la toxine, nous ne constaterions plus aucune tendance à la floculation. Ces phénomènes sont très faciles à interpréter au point de vue physico-chimique. La floculation correspond à l'accolement et à la neutralisation électrique de granules colloïdaux possédant des charges de signe contraire. C'est donc que les affinités chimiques de la toxine et de l'antitoxine sont si exactement complémentaires qu'elles sont capables de maintenir la cohésion des deux granules venus à se rencontrer, et cela en dépit de toutes les causes dissociantes qui peuvent exister dans le milieu. Ces « causes dissociantes », quelle que soit leur nature intime, quels que soient les phénomènes physico-chimiques précis auxquels on les rapporte, sont certainement douées d'une

grande puissance, car elles suffisent, dans le cas d'une toxine et d'une antitoxine non correspondantes, à empêcher l'accolement des granules qui pourtant s'attirent mutuellement en raison de leurs charges électriques de nom contraire.

Quand la toxine et l'antitoxine ont floclulé, chacune d'elles conserve cependant son individualité au point que, dans certaines conditions (traitement par la soude, par exemple), il est possible de libérer la toxine de l'emprise de l'antitoxine. Tout se passe comme si les radicaux chimiques, dont l'assemblage forme les deux substances antagonistes, étaient constitués et groupés dans l'espace de telle sorte qu'ils viennent s'engrener mutuellement. C'est ainsi que les différentes parties d'une clef viennent s'articuler avec les pièces correspondantes du mécanisme de la serrure. Nous nous efforcerons plus tard de matérialiser cette image et de montrer que les notions récentes de physico-chimie ne peuvent que contribuer à lui donner de la réalité.

Maintenant que nous savons en gros ce qu'est un anticorps, et pour vérifier la valeur de nos conclusions, cherchons à expliquer tous les phénomènes que nous observions chez la bactérie, mise en présence des anticorps correspondants. Ces anticorps viennent évidemment se fixer sur les antigènes de la surface bactérienne. Cette surface se trouve donc modifiée tant au point de vue physique qu'au point de vue chimique. Les colloïdes qui constituent la « membrane » bactérienne se trouvent floclulés: ainsi se trouve perdue pour cette surface ce que Duclaux appelle « l'immunité colloïdale ». Rien d'étonnant donc à ce que les granules qui portent la propriété alexique viennent maintenant s'y accoler et y jouer leur rôle en quelque sorte explosif: l'existence de la sensibilisatrice est expliquée. Du même coup la tension superficielle de cette surface est profondément modifiée (n'est-elle pas liée à l'existence d'un film de colloïdes superficiels?). Les bactéries deviennent collantes les unes pour les autres: l'agglutination est expli-

quée. Ces mêmes modifications expliquent l'existence des « opsonines ». Quant à l'existence des précipitines et des antitoxines, elle s'explique d'elle-même après ce que nous avons dit de la toxine et de l'antitoxine diphtérique.

Ainsi donc tout nous porte à conclure qu'à un antigène unique correspond un anticorps unique. Nous pouvons de là inférer que les micelles antigéniques sont toutes construites sur un type unique.

L'étude des phénomènes de réaction nous amène immédiatement à nous poser une autre question : comment se fait-il que les micelles antigéniques ne jouent pas leur rôle vis-à-vis des constituants mêmes de l'organisme dont elles font partie? Il est nécessaire d'admettre qu'un mécanisme protecteur empêche cet accident de se produire, sans quoi les organismes se suicideraient au fur et à mesure de leur développement. Cette sorte d'immunité existe non seulement au bénéfice des constituants mêmes de l'organisme considéré, mais aussi, au moins en partie, au bénéfice de certains produits des organismes de même espèce ou d'espèce voisine. C'est la raison pour laquelle la sérothérapie ne provoque pas, chez l'individu traité, l'apparition d'une propriété antisérothérapique, c'est-à-dire favorable au microbe. C'est la raison aussi pour laquelle les greffes dites homologues sont réalisables entre sujets d'une même espèce.

Cherchons à déterminer quel peut bien être le mécanisme de cette immunité. On pourrait penser tout d'abord que les colloïdes appartenant à l'organisme, se trouvant fixés sur le réticulum cellulaire, sont mécaniquement empêchés de venir au contact des micelles antigéniques. Il ne peut, en réalité, en être ainsi puisque, par exemple, les micelles antitoxiques des sérums thérapeutiques existent à l'état libre. Est-ce donc qu'une portion, annexée à chaque micelle de provenance organique, comporte obligatoirement un agencement chimique tel qu'elle se trouve repoussée par toute micelle antigénique?

Cette explication n'est pas satisfaisante, car l'albumine d'une espèce serait protégée non seulement contre la réaction des cellules de son espèce, mais contre la réaction des cellules de toutes les espèces. Il faut admettre nécessairement qu'à chaque micelle antigénique de chaque organisme est annexé un ensemble chimique qui repousse électivement un ensemble correspondant annexé à toutes les micelles produites dans cet organisme ou dans un organisme voisin.

CHAPITRE V

L'ULTRA-VIRUS EN ACTION

Nous venons d'examiner les phénomènes essentiels qui se produisent à l'état normal dans l'intimité cellulaire. On pourrait penser que nous nous sommes beaucoup éloignés de notre sujet, qui est l'étude des ultra-virus. En réalité, il n'en est rien. La cellule est le cadre dans lequel l'ultra-virus va jouer son rôle pathogène. Refuser de considérer ce qui se passe dans la cellule avant l'intrusion de l'ultra-virus, c'est *a priori* renoncer à rien comprendre aux phénomènes qui seront la suite et la conséquence de cette intrusion.

L'ultra-virus manifeste sa présence dans la cellule par toute une série de modifications tant morphologiques que fonctionnelles qu'il y détermine. C'est donc que les colloïdes cellulaires, véritables garants de l'équilibre statique et dynamique de la cellule, ont été victimes d'une agression de la part des micelles portant la propriété ultra-virus. Si, au lieu d'avoir affaire à un ultra-virus, nous avions eu affaire à une toxine banale, nous nous serions trouvés en présence d'une agression colloïdale de même ordre. Dans le cas de l'ultra-virus cependant, nous constatons un phénomène bien spécial. C'est que l'entrée en jeu des micelles ultra-virus s'accompagne de la régénération de nouvelles micelles identiques. On pourrait penser que ces éléments nouveaux existaient déjà dans la

cellule à l'état latent et que le rôle de l'ultra-virus a été simplement de les libérer. Il s'agirait donc non pas de régénération en série, mais de libération en série. En réalité, une telle interprétation ne résiste pas à l'examen des faits. Nous avons déjà dit, en effet, qu'il existe une infinité de « souches » d'ultra-virus qu'on peut caractériser par toute une série de propriétés et, en particulier, par la gamme de leurs activités pathogènes vis-à-vis des organismes réceptifs. Dans chaque cas, l'ultra-virus régénéré possède les caractéristiques de la souche introduite.

Comme il est matériellement, mécaniquement, impossible que la cellule renferme d'avance, à l'état latent, le nombre infini de micelles correspondant à toutes les souches pathogènes possibles, c'est la preuve certaine qu'il y a bien un lien de paternité, au sens le plus général de ce mot, entre l'ultra-virus inoculé et l'ultra-virus reproduit. En d'autres termes, et pour utiliser la terminologie que nous avons jusqu'ici employée, il s'est produit un phénomène d'assimilation. En d'autres termes encore une micelle assimilatrice a fait jouer son mécanisme.

Ce fait étant acquis plusieurs interprétations demeurent possibles.

On pourra tout d'abord expliquer les choses de la manière suivante : l'ultra-virus serait représenté par des micelles qui posséderaient tel pouvoir d'agression spécifique vis-à-vis d'autres micelles appartenant à l'organisme. Quelques-unes de ces micelles pourraient, au cours de la maladie à ultra-virus, s'accoler à des micelles assimilatrices produites par l'organisme : elles se feraient régénérer par celles-ci en les détournant de leur destination originelle : ainsi s'expliquerait la multiplication de l'ultra-virus.

Mais on peut supposer aussi que l'ultra-virus apporte ses propres micelles assimilatrices en association avec des micelles spécifiques répondant au type que nous venons de décrire.

Le rôle de ces dernières se trouverait amplifié par le fait de leur production constante. L'ultra-virus ne serait pas capable de régénérer par lui-même ses micelles assimilatrices ; il faudrait toujours supposer qu'un certain nombre de ses micelles spécifiques s'emparent de micelles assimilatrices de provenance organique.

Voici enfin une troisième interprétation : l'ultra-virus serait composé par deux types d'assemblages assimilateurs (1), l'un produisant des micelles spécifiques et l'autre des micelles assimilatrices. De cette manière, de nouveaux assemblages identiques aux anciens pourraient se former sans arrêt. Une telle conception se heurte immédiatement à une objection fondamentale : c'est que l'ultra-virus ne peut se développer en dehors des organismes vivants. S'il avait le pouvoir de produire par lui-même ses deux éléments constituants, nécessairement il devrait être capable de se multiplier en milieu inerte.

Si nous admettons, au contraire, que l'ultra-virus ne produit pas par lui-même de micelles assimilatrices, son caractère de parasite obligé nous apparaît comme absolument nécessaire. Si cette conception est exacte, nous devons d'ailleurs trouver trace, dans la cellule infectée par l'ultra-virus, d'une tendance particulière à la reproduction. C'est, en effet, au moment de la reproduction cellulaire que sont produites des micelles assimilatrices nouvelles, libres de toute attache antérieure, et disposées à s'associer à toutes sortes de colloïdes.

Voici, à titre d'exemple, ce que rapportent Levaditi et Nicolau à propos du virus vaccinal (*Annales de l'Institut Pasteur*, mai 1923) : « Nous avons montré, conformément aux constatations antérieures de Borrel, que le germe vaccinal,

(1) Nous appellerons désormais assemblage assimilateur l'ensemble d'une micelle assimilatrice et de son élément spécifique. L'assemblage assimilateur producteur de micelles assimilatrices pourrait être dénommé assemblage reproducteur.

inoculé sur la peau, exerce une action néoformatrice sur les éléments épidermiques : les épithéliums se multiplient, montrent des mitoses fréquentes et donnent lieu à des cordons épithéliaux qui pénètrent profondément dans le derme. On a l'impression que ces épithéliums évolueraient vers le type néoplasique si l'action nécrotisante et diapédétique du germe ne venait entraver cette évolution. »

La lyse cellulaire s'explique dans notre hypothèse par la floculation et la désagrégation des colloïdes constitutifs de la cellule sous l'action de l'ultra-virus. D'après ce que nous avons dit des mécanismes de régulation de l'assimilation et de la reproduction, le trou ainsi créé dans le squelette colloïdal des cellules doit immédiatement déclencher des phénomènes d'assimilation et de reproduction intensifs. C'est exactement ce que l'on observe. Des mitoses multipliées sont la condition nécessaire de la régénération de l'ultra-virus. D'ailleurs, si notre hypothèse est bien exacte, une autre conséquence doit s'ensuivre : les tissus jeunes et en voie de prolifération intensive doivent être plus sensibles à l'infection par les ultra-virus. En fait il n'existe pas d'exceptions à cette règle.

Tout ceci nous autorise à conclure que l'ultra-virus ne régénère pas lui-même les micelles assimilatrices qui sont nécessaires pour le perpétuer. Autre chose est de se demander — c'est là la seconde hypothèse que nous avons envisagée — si l'ultra-virus ne doit pas, de toute nécessité, apporter une micelle assimilatrice avec lui pour être capable de déterminer l'infection. L'ultra-virus commencerait par saturer de son élément spécifique le milieu intérieur cellulaire en utilisant la micelle assimilatrice qu'il aurait apportée avec lui.

Il est bien probable que les choses se passent ainsi, et pour de nombreuses raisons. Nous ne signalerons pour le moment que les principales ; tout d'abord il est bien certain, d'après ce que nous avons vu, que les micelles spécifiques de l'ultra-virus s'accolent à l'intérieur de la cellule à des micelles assi-

milatrices. Si l'ultra-virus ainsi régénéré est inoculé à un nouvel organisme, il est évident qu'il est composé non seulement de micelles spécifiques libres, mais aussi de micelles spécifiques en association avec ces micelles assimilatrices. Du moment que de tels assemblages existent, c'est qu'ils doivent jouer un rôle au moment de l'agression intra-cellulaire. Les micelles spécifiques de l'ultra-virus s'emparent, avons-nous dit, des micelles assimilatrices produites par l'organisme. Mais elles doivent se trouver en concurrence dans ce rôle avec les micelles propres de l'organisme qui tendent à venir boucher le trou produit par l'effraction de l'ultra-virus. Par conséquent la concentration relative de ces divers éléments prend en chaque point une importance fondamentale. Seul le jeu d'une micelle assimilatrice peut permettre à l'ultra-virus de saturer le milieu cellulaire de ses micelles spécifiques de manière à conférer à ces éléments une primauté sur les éléments correspondants de l'organisme. C'est ainsi qu'un haut parleur permet à la voix de l'orateur de dominer au milieu des mille bruits d'une salle agitée.

En résumé, voici donc comment nous sommes amenés à concevoir l'infection de la cellule par l'ultra-virus. L'ultra-virus est représenté d'abord par des micelles qui possèdent des affinités complémentaires à celles des micelles constitutives de la cellule. Ces micelles ultra-virus sont les unes libres, les autres accolées à des micelles assimilatrices qui tendent à en saturer le milieu. Quand l'ultra-virus pénètre dans la cellule, ses micelles spécifiques flocculent certaines micelles constitutives de la charpente cellulaire. Le trou ainsi creusé dans l'architecture cellulaire dépolarise les assemblages assimilateurs et reproducteurs de la cellule qui se trouvaient au repos. Une sorte de concurrence s'ouvre entre les assemblages assimilateurs de l'organisme et les assemblages assimilateurs de l'ultra-virus pour imposer aux nouvelles micelles assimilatrices produites l'association fonctionnelle avec les micelles

qu'ils engendrent eux-mêmes. Quand la maladie passe de l'état latent à l'état déclaré, c'est que l'ultra-virus l'emporte dans cette concurrence à la production.

Mais au fur et à mesure que la maladie s'étend, l'ultra-virus se trouve en présence d'un nouveau mécanisme de défense organique : les micelles antigéniques de l'organisme vont entrer en jeu. Lorsque les micelles ultra-virus viendront s'accoler à elles, elles produiront sans arrêt des éléments antagonistes. Ainsi l'ultra-virus perd l'avantage qu'il avait acquis par l'intensité de sa régénération. Il finit, en général, par être détruit complètement et la guérison survient. La mort ne se produit que si, malgré tout, l'ultra-virus l'a emporté par le nombre des éléments spécifiques produits.

Mais comment se fait-il que l'ultra-virus exalte sa virulence au cours de passages en série par des organismes sensibles ? Un double mécanisme peut être invoqué. D'une part il est bien certain que la sélection naturelle doit jouer un rôle considérable. Toutes les micelles spécifiques d'un même ultra-virus ne sont sans doute pas rigoureusement semblables les unes aux autres, bien que résultant d'un phénomène d'assimilation.

Elles sont toutes construites sur un même type, mais les cas d'isomérisie sont si nombreux en chimie organique que, probablement, elles sont susceptibles de différer par une infinité de petits détails de structure, au gré des influences diverses qu'elles ont pu subir au moment de leur édification.

Parmi ces divers ensembles structuraux, il est évident que certains doivent être plus aptes que d'autres à détruire les parties correspondantes de l'édifice cellulaire. Le jeu le plus banal de la sélection naturelle doit aboutir à conférer aux assemblages qui les produisent un privilège considérable par rapport aux autres assemblages. D'où multiplication des assemblages appartenant à ce type, d'où aussi l'exaltation de virulence de ce qu'on appelle l'ultra-virus.

Mais un autre mécanisme peut aussi être invoqué. L'ultra-virus ne détournerait-il pas à son profit le jeu des micelles antigéniques de l'organisme comme il détourne celui des micelles assimilatrices ? Voici comment les choses se passeraient. Nous avons vu qu'un certain mécanisme empêche les micelles antigéniques d'un organisme de fonctionner contre les colloïdes propres de cet organisme. La dislocation de l'architecture colloïdale de la cellule doit pouvoir entraîner le dérèglement de ce mécanisme. Ainsi seraient produites par les cellules elles-mêmes les micelles exactement antagonistes de celles de l'organisme. La présence de ces micelles pourrait déterminer une exaltation apparente du pouvoir pathogène de l'ultra-virus.

CHAPITRE VI

LES FAITS EXPÉRIMENTAUX

Nous avons essayé, en nous appuyant avant tout sur la méthode déductive, de concevoir ce que peut être l'ultra-virus et comment il peut jouer son rôle au cours de l'évolution de la maladie. Il nous reste à confronter cette théorie avec l'ensemble considérable des faits expérimentaux qui ont un rapport avec le problème général de l'ultra-virus.

L'action du chloroforme sur les micelles assimilatrices et antigéniques. — Nous avons tout d'abord abouti à cette conclusion que les phénomènes vitaux reposent sur le jeu de micelles colloïdales plus ou moins interchangeables qui sont les micelles assimilatrices et antigéniques. S'il en est bien ainsi, il doit exister certaines substances chimiques qui, possédant une affinité spéciale pour ces micelles, auront le pouvoir de suspendre en bloc tous les phénomènes correspondants. Supposer qu'il n'en est pas ainsi serait admettre implicitement que les mécanismes d'assimilation et de réaction ne sont pas tous les mêmes.

Or, considérons une substance comme le chloroforme. Introduisons du chloroforme dans une suspension bactérienne. La culture n'est tuée qu'au bout d'un temps prolongé, mais, dès le début, toute assimilation, toute reproduction s'arrête. Introduisons du bactériophage dans une telle culture : aucune

lyse ne se produit ; le bactériophage semble paralysé exactement dans les mêmes conditions que la bactérie.

Adressons-nous à un végétal : nous voyons la fonction chlorophyllienne, témoin des autres fonctions d'assimilation, se suspendre sous l'influence du même produit chimique. Considérons enfin un animal soumis à l'action de ce même produit chimique : il est anesthésié. A cet état de sommeil ne correspond-il pas un arrêt momentané des phénomènes d'assimilation ? Les phénomènes de réaction, en tous cas, sont provisoirement suspendus : Nasta et Brauner ont démontré (*Bul. Inst. Past.*, 1926) que la production d'anticorps tombe à peu près à néant au cours de l'anesthésie générale.

Ainsi, d'un bout à l'autre de la série vivante, nous avons vu les phénomènes essentiels de la vie s'endormir sous l'action de la même substance. N'est-ce pas un argument très fort en faveur de l'identité des mécanismes qui conditionnent ces manifestations ?

La dissociation des deux éléments de l'ultra-virus. — L'ultra-virus, avons-nous dit, doit être constitué de deux éléments : des micelles assimilatrices et des micelles spécifiques associées. Y a-t-il des cas où l'on ait pu réussir à dissocier ces deux éléments ? Il semble qu'on puisse répondre par l'affirmative. Considérons, par exemple, une souche de bactériophage inactivée par la chaleur ou par le vieillissement, ou encore par ultra-filtration sur membrane de collodion très serrée. Ces divers produits ont perdu le pouvoir de provoquer la bactériophagie. Pourtant ils représentent bien quelque chose qui est la substance propre du bactériophage. Injectés à l'animal, ils possèdent un pouvoir antigénique spécifique, exactement comme le bactériophage actif. Ils sont capables, d'autre part, d'agglutiner les bactéries correspondantes. Ils possèdent vis-à-vis de ces bactéries un index opsonique élevé. Enfin, d'après d'Hérelle, ils sont susceptibles de jouer le rôle d'ambo-

cepteur et de permettre la fixation de l'alexine sur ces bactéries (1).

(1) Les expériences de d'Hérelle sur ce dernier point sont peut-être contestables (voir à ce sujet d'Hérelle : « Le bactériophage et son comportement », passage sur les « produits résultant de la bactériophagie »). D'Hérelle utilise, dans les expériences de déviation du complément qu'il réalise, le précipité alcoolique de suspensions de bactériophages, redissous dans l'eau physiologique. C'est cette solution qui jouirait des propriétés d'un ambocepteur vis-à-vis des bactéries correspondantes. Introduite dans un complexe hémolytique, en même temps que les bactéries homologues, elle dévierait l'alexine sur ces bactéries et empêcherait, par conséquent, l'hémolyse de se produire. D'Hérelle note, au contraire, que cette même solution, introduite dans le complexe hémolytique en l'absence de bactéries, faciliterait l'hémolyse et la rendrait plus rapide.

Nous avons repris personnellement ces expériences. Or, nous avons constaté que les précipités alcooliques de bouillon ordinaire jouissaient des mêmes propriétés que ceux des suspensions de bactériophage. Plus le précipité est abondant, c'est-à-dire plus grande est la proportion d'alcool introduit, plus aussi la déviation du complément en présence des bactéries est intense ; l'accélération de la lyse, en l'absence de bactéries, paraît suivre une courbe analogue.

On pourrait penser que la cause de ces deux phénomènes réside dans la présence de traces d'alcool mises en solution avec le précipité. Hauduroy, en effet, a déjà relevé une erreur expérimentale commise par d'Hérelle dans des conditions analogues (Comptes rendus soc. Biol., 1922, t. II). D'Hérelle avait cru démontrer que le précipité alcoolique de bactériophage, laissé au contact de l'alcool pendant 48 heures, et redissous dans l'eau physiologique, contenait les lysines du bactériophage, indépendamment du bactériophage lui-même (sous l'action de ce produit les bactéries étaient lysées, sans qu'il y ait régénération du principe). Hauduroy démontre que le précipité alcoolique de bouillon donne les mêmes résultats. C'est l'alcool, resté adhérent au précipité, qui jouerait seul un rôle, car, si l'on opère une dessiccation complète du précipité, le phénomène disparaît.

Dans le cas particulier que nous considérons, il ne doit pourtant pas en être ainsi, car on obtient les mêmes résultats si l'on remplace la solution de précipité alcoolique de bouillon ou de bactériophage par ces produits eux-mêmes, employés directement.

Le précipité alcoolique agirait-il en modifiant la pression osmotique du milieu ? Nous ne le pensons pas, car l'apport de produits solubles ne pourrait qu'élever cette pression. On pourrait concevoir qu'il gêne l'hémolyse en déterminant une sorte de resserrement sur eux-mêmes des globules rouges sensibilisés (cas de la déviation du complément en présence de bactéries) ; mais on ne pourrait concevoir qu'il la facilite (cas de l'accélération de l'hémolyse en l'absence de bactéries). S'agirait-il d'une modification apportée au pH du milieu ? Cela n'est pas davantage vraisemblable. Nous avons, à ce sujet, réalisé la petite expérience suivante : Dans une série de tubes, nous introduisons des quantités égales d'eau physiologique. Dans un certain nombre de ces tubes, nous ajoutons un nombre de gouttes croissant d'une dilution d'acide acétique ; dans d'autres tubes, et dans les mêmes conditions, nous ajoutons des gouttes d'une dilution de soude. Nous conservons des tubes témoins contenant de l'eau

Ils possèdent tous les caractères des anticorps spécifiques vis-à-vis des bactéries considérées. C'est dire quel doit être leur

physiologique neutre, ou, en tous cas, à peine alcaline. Nous introduisons ensuite dans tous les tubes des globules sensibilisés et de l'alexine, en quantité égale dans chacun. Nous constatons que dans les tubes acidifiés, même très faiblement, l'hémolyse se produit immédiatement, sans que l'alexine évidemment ait pu jouer le moindre rôle. Dans la zone alcalinisée l'hémolyse est également immédiate, au-dessus d'un certain degré d'alcalinisation. Pour une alcalinisation moindre, on constate après une demi-heure de séjour à l'étuve que l'hémolyse ne s'est pas produite ou s'est produite plus faiblement que dans les tubes témoins. Seul le tube le moins alcalinisé paraît absolument comparable aux tubes témoins. C'est donc que l'addition de soude au milieu détruit l'alexine, avant de détruire les globules rouges eux-mêmes.

Nous avons, dans ces conditions, recherché si l'addition de notre précipité alcoolique pouvait modifier le pH du milieu suffisamment pour troubler la marche de l'hémolyse. Il n'en était rien, toutes nos solutions étaient trouvées légèrement alcalines, mais moins que le premier de nos tubes alcalinés en expérience (résultat obtenu après addition de rouge neutre et comparaison des teintes produites). Or, nous venons de voir que, dans ce premier tube lui-même, aucune modification n'avait été apportée à la marche du phénomène.

Doit-on penser que ce sont les sels minéraux et, en particulier, les phosphates du bouillon qui jouent le rôle actif ? Quelques-uns de ces sels sont précipitables par l'alcool. Mais nous avons constaté que l'addition dans un tube à hémolyse d'un peu du précipité alcoolique de la solution lampon de phosphates qui servait à la préparation de nos bouillons ne modifiait en rien l'allure du phénomène hémolytique. L'ion Ca, introduit sous la forme de chlorure de calcium, exerce une action empêchante, mais à des doses beaucoup plus considérables que celle à laquelle il pouvait se trouver dans nos solutions. D'ailleurs, cette action empêchante, si elle expliquait l'absence d'hémolyse dans le cas de l'apparente déviation du complément, n'expliquerait pas son accélération dans l'autre cas.

Nous avons recherché ensuite si la cause modificatrice de l'hémolyse se trouverait du côté des peptones du bouillon. *A priori* cette hypothèse paraît peu vraisemblable, car les phénomènes en question s'observent même quand la quantité d'alcool introduite dans le bouillon n'a pas été suffisante pour précipiter une portion appréciable des peptones. En outre, nous avons étudié l'action directe de l'eau peptonée sur le phénomène hémolytique. Nous commençons par vérifier l'isotonie de notre eau peptonée par rapport à notre eau physiologique, en pratiquant une épreuve de résistance globulaire sur des globules non sensibilisés. Nous renouvelons ensuite cette expérience en utilisant des globules sensibilisés ; en présence d'eau peptonée la résistance globulaire paraissait légèrement diminuée, alors qu'elle paraissait plutôt augmentée en présence d'eau physiologique. Dans une troisième série d'expériences, nous introduisons l'ensemble du complexe hémolytique dans nos tubes d'eau physiologique d'une part, et dans nos tubes d'eau peptonée d'autre part ; il semblait que l'hémolyse était peut-être un peu plus forte dans les tubes d'eau peptonée, mais, d'une manière peu nette. Enfin, si nous tentions de réaliser la même réaction

rôle dans la production du phénomène de lyse bactérienne. Mais, pour qu'ils puissent provoquer cette lyse, il faut qu'ils fonctionnent en association avec d'autres éléments, ceux qui ont été retenus sur les ultra-filtres ou détruits par la chaleur ou le vieillissement.

Dans notre interprétation, ils constituent ce que nous avons appelé les micelles spécifiques de l'ultra-virus, les autres éléments étant les micelles assimilatrices associées. La différence s'explique très bien entre l'effet produit sur les bactéries par le bactériophage actif et l'effet produit par le bactériophage inactivé. Le bactériophage inactivé est réduit à ses seules micelles spécifiques. Celles-ci ne peuvent se régénérer au fur et à mesure de leur emploi. Elles n'exercent leur action floculante que sur la surface de la bactérie, d'où les phénomènes observés (agglutination, etc.). Si une certaine lyse se manifeste, elle est nécessairement faible. En tous cas la concentration des micelles spécifiques est insuffisante pour qu'elles puissent s'emparer des micelles assimilatrices produites par la bactérie : il n'y a pas de régénération du bactériophage.

Dans le cas du bactériophage actif, au contraire, les micelles assimilatrices ne cessent de donner naissance à des micelles spécifiques neuves : le « trou » se creuse dans la profondeur des bactéries attaquées ; les micelles assimilatrices du bactério-

de déviation du complément que nous obtenions avec nos précipités alcooliques de bouillon, et, si, pour cela, nous ajoutions dans nos tubes, des bacilles de Shiga tués par la chaleur avant d'introduire les globules sensibilisés, nous n'obtenions aucune diminution de l'hémolyse, par rapport aux tubes témoins.

Il est donc probable que les produits actifs dans la détermination des deux phénomènes considérés devraient être recherchés du côté des colloïdes organiques complexes du bouillon qui se trouvent être précipitables par l'alcool.

Dans toutes nos expériences, nous avons toujours pris soin de vérifier l'isotonie de nos liquides par la méthode de mesure de la résistance globulaire. Nous avons utilisé comme bactérie un b. de Shiga provenant de Strasbourg, que nous avait obligeamment fourni l'I. P. d'Alger. Le bactériophage anti-Shiga, que nous avons employé, nous avait été envoyé par M. d'Hérelle. Nous tenons à le remercier ici tout particulièrement.

phage se trouvent donc dans les conditions les plus favorables pour imposer leurs micelles spécifiques aux micelles assimilatrices nouvelles produites par la bactérie.

Mais que va-t-il se passer si l'on remplace des bactéries vivantes par des bactéries mortes ? Les altérations subies par les corps bactériens ne seront évidemment pas favorables à l'action des micelles spécifiques adaptées aux bactéries vivantes. La lyse ne pourra guère être obtenue. En tous cas aucune régénération du bactériophage ne sera possible puisque les micelles assimilatrices et reproductrices de la bactérie auront été mises, par la mort de l'individu, hors d'état de fonctionner. C'est bien ce que l'on observe en réalité (d'Hérelle).

Supposons encore que nous introduisions notre bactériophage dans une suspension de bactéries en eau physiologique. Dans un tel milieu le bactériophage pourra, si la concentration de ses micelles spécifiques est suffisante, déterminer la lyse des bactéries. Mais celles-ci, ne disposant d'aucune substance organique nutritive, seront incapables de réagir comme dans le cas habituel en se multipliant et en produisant des micelles assimilatrices nouvelles. D'après ce que nous avons vu antérieurement, aucune régénération du bactériophage ne sera possible. L'expérience a montré que l'on n'observait pas autre chose que cette lyse sans régénération du bactériophage (d'Hérelle : *Le bactériophage et son comportement*).

Ici, il est vrai, notre interprétation se heurte à une objection de d'Hérelle lui-même qui soutient que la bactériophagie la plus typique, avec régénération du principe, peut se produire aux dépens de bactéries ayant perdu toute aptitude à la reproduction. D'Hérelle appuie son opinion sur l'expérience suivante : dans une vieille culture bactérienne, au sein de laquelle les bactéries ne se reproduisent certainement plus par suite de la vaccination du milieu, il introduit un bactériophage très puissant et il constate que la bactériophagie se produit. Un tel fait n'est pas incompatible avec notre hypothèse, bien

au contraire. En effet, si une culture bactérienne ne peut se développer que jusqu'à un certain degré dans un milieu limité ; si, en d'autres termes, ce milieu se vaccine, nous pouvons l'expliquer facilement par le mécanisme de la polarisation des micelles assimilatrices que nous avons exposé à propos du phénomène de l'assimilation. Les colloïdes bactériens, résultant du fonctionnement des micelles assimilatrices, diffusent peu à peu dans le milieu. Quand ils y atteignent une certaine concentration limite, bien déterminée pour chacun d'eux, leur diffusion s'arrête. L'ensemble des mécanismes intrabactériens, « englué » en quelque sorte dans les colloïdes produits, cesse de fonctionner. La multiplication bactérienne est donc automatiquement arrêtée.

Mais au moment où l'on introduit le bactériophage dans le milieu, les colloïdes de provenance bactérienne sont floculés et annihilés fonctionnellement par ceux du bactériophage. Aussitôt la polarisation cesse. La faculté de multiplication des bactéries est pour ainsi dire débloquée. La lyse peut, par conséquent, se produire dans des conditions normales. Si l'on utilise des cultures bactériennes en voie de développement, ne comportant qu'un faible trouble du milieu, ce renforcement de la multiplication bactérienne au moment de l'entrée en jeu du bactériophage est d'ailleurs tout à fait manifeste. On observe une augmentation transitoire du trouble du milieu qui précède la clarification définitive. Enfin n'est-il pas démonstratif, au point de vue qui nous occupe, de constater que les souches bactériennes sont d'autant plus sensibles à l'action du bactériophage qu'elles sont plus jeunes et en voie de prolifération plus active ?

Si notre conception du bactériophage est exacte, il doit s'ensuivre une autre conséquence : l'assemblage assimilateur constitué par le bactériophage doit être évidemment incapable de se régénérer tout entier en milieu inerte, mais il doit tendre à saturer un tel milieu de ses micelles spécifiques. Il ne doit

donc pas y rester inactif. C'est, en effet, ce que confirme le fait expérimental suivant : une toxine quelconque, par exemple la toxine diphtérique, se conserve beaucoup moins longtemps en présence d'un bactériophage que dans un milieu identique, mais d'où le bactériophage est absent (d'Hérelle). Indirectement donc nous apprenons que le bactériophage ne s'est pas comporté comme quelque chose d'absolument latent.

La réassociation des deux éléments de l'ultra-virus. — Tous ces faits expérimentaux tendent à nous confirmer que le bactériophage est bien constitué de deux éléments différents. Mais ne serait-il pas possible, en dissociant et réassociant successivement ces deux éléments de faire, à volonté, disparaître puis reparaitre la propriété lytique ? Un fait expérimental, vérifié par plusieurs auteurs, permet de se demander si l'on n'y est pas parvenu sans s'en rendre compte.

Voici ce dont il s'agit. Réalisons dans une série de tubes une gamme de dilutions décroissantes d'un bactériophage. Dans chacun de ces tubes ensemençons la souche bactérienne sensible. Dans les tubes riches en bactériophage aucune culture de la bactérie ne se produit, mais à partir d'une certaine dilution du principe la culture s'effectue normalement. Pour un même bactériophage la disparition de l'activité correspond toujours à une même dilution. Or Gratia, le premier, a constaté le fait suivant : si l'on dilue le contenu du tube correspondant à une telle dilution dans un grand volume de bouillon ordinaire, la propriété lytique reparait dans le mélange : une culture de la bactérie sensible ne peut s'y développer. Si l'on ne réalisait pas un tel mélange, il n'était pas possible de déceler la moindre trace de bactériophage dans le filtrat de la culture bactérienne développée après ensemencement du tube. Il y a là un fait extrêmement intéressant, précisément parce que la disparition et la réapparition de la propriété lytique semble obéir à une sorte de loi de « tout ou rien ». Si, en effet, la dilu-

tion du bactériophage diminuait progressivement son efficacité on noterait une dilution pour laquelle le bactériophage et les bactéries se développeraient concurremment, réalisant ce que d'Hérelle appelle une culture mixte. Or, ce n'est pas ainsi que les choses se passent : brusquement la propriété lytique a disparu tout à fait. Brusquement aussi on peut la faire reparaître.

Schwartzmann, reprenant les expériences de Gratia, a étudié avec beaucoup de soin ce phénomène si difficile à interpréter. Il a observé que la régénération du bactériophage ne se produit que si la surface du mélange réalisé est, au maximum, dans le rapport 0,5 avec son volume. La régénération commence après 3 heures et est complète après 6 heures. Le bactériophage, dilué à la limite, peut être plus simplement régénéré si l'on supprime pendant une heure son contact avec l'air, à condition que la culture microbienne n'ait pas étéensemencée dans le tube depuis plus de 3 heures (Schw., *Bul. Inst. Past.*, 1926, p. 108).

Schwartzmann admet que le degré d'oxygénation du milieu est seul en cause dans la régénération du principe lytique. Nous ne pensons pas qu'il en soit ainsi, et voici pourquoi. Schwartzmann admet que le rapport entre la surface et le volume d'un liquide règle en quelque sorte automatiquement le degré de son oxygénation. Il n'en est pas du tout ainsi. Si un liquide déterminé est laissé au contact d'un gaz, le gaz se dissout jusqu'à réalisation d'un certain état d'équilibre. Dans la grande majorité des cas, le temps écoulé depuis la préparation des bouillons est suffisamment long pour que l'oxygénation maxima ait pu se réaliser. De toutes manières bien d'autres facteurs que le rapport surface volume influent sur le degré d'oxygénation, tels le mode et la température de préparation, l'agitation plus ou moins grande subie par le liquide, la température ambiante, la pression atmosphérique. Il serait vraiment paradoxal dans ces conditions que Schwartzmann ait pu

déterminer avec précision une valeur déterminée du rapport surface volume pour laquelle la régénération commencerait à se réaliser. D'ailleurs son interprétation suppose que la bactériophagie s'opérerait plus facilement en milieu peu oxygéné. C'est précisément le contraire que l'on a observé : certaines souches de colibacilles cultivées en demi-anaérobiose perdent leur susceptibilité vis-à-vis du bactériophage homologue.

Pour toutes ces raisons l'interprétation de Schwartzmann ne nous paraît pas admissible. Cherchons une autre explication qui puisse s'adapter à l'ensemble des faits. Que peut-il se passer lorsqu'on dilue à la limite un bactériophage ? Il faut admettre qu'il ne reste plus dans le milieu qu'un seul assemblage assimilateur de bactériophage entouré de micelles spécifiques libres. La concentration de ces micelles étant très faible par rapport au volume du bouillon, l'affinité que possède à leur endroit les molécules d'eau est loin d'être satisfaite : l'eau tend à dissocier ces micelles de l'élément assimilateur, comme elle sépare de la paroi d'un vase le dépôt d'un sel soluble resté adhérent. La propriété lytique peut donc disparaître du liquide. Toute cause qui diminuera la concentration des micelles spécifiques dans la masse du liquide déterminera cette dislocation (1).

Une de ces causes doit être certainement l'adsorption par la surface. On sait en effet (Leconte du Noüy, passages cités) que les surfaces possèdent un pouvoir adsorbant considérable, variable suivant la nature des substances en solution ou suspension, variable aussi suivant la nature et les caractéristiques physiques des gaz qui sont en contact avec cette surface (faits signalés par Duclaux dans son traité des « Colloïdes »).

(1) Des phénomènes de cet ordre semblent avoir été particulièrement bien étudiés par Leconte du Noüy (Comptes rendus Ac. Sc. 1923, p. 1140 et Comptes Rendus Soc. Biol. 1923 t. II).

C'est même l'existence de ce film de substances adsorbées qui détermine les phénomènes de tension superficielle.

Dans un ballon contenant du bouillon il est évident que l'adsorption par la surface se manifeste tant vis-à-vis des électrolytes en solution vraie que vis-à-vis des colloïdes en pseudo-solution. Si le liquide, au lieu d'être au contact d'un gaz, est au contact du vide, l'adsorption existe encore, mais à un degré moindre.

Dans un bouillon même stérile existent de nombreux colloïdes qui sont susceptibles d'être adsorbés par la surface. Si la surface est petite par rapport au volume, seules les micelles les plus adsorbables viendront se coller à la surface. Si, au contraire, la surface est grande par rapport au volume, son pouvoir d'adsorption ne sera satisfait que lorsque les micelles même peu adsorbables auront été fixées par elles. Si donc le bactériophage est introduit dans un tel milieu, ses micelles spécifiques, à supposer qu'elles soient moyennement adsorbables, ne commenceront à être adsorbées que lorsque la surface atteindra une certaine valeur par rapport au volume. A ce moment la concentration de ces micelles diminuant dans la masse du bouillon, leur dislocation d'avec les micelles assimilatrices se produira : la propriété lytique disparaîtra.

Mais si, de nouveau, on diminue la surface par rapport au volume, si en même temps on augmente en valeur absolue la masse du bouillon, il y aura suffisamment de colloïdes plus adsorbables que ceux du bactériophage pour saturer le pouvoir d'adsorption de la surface : les micelles spécifiques du bactériophage seront libérées dans le milieu. Les deux fragments du bactériophage pourront se resouder et la propriété de lyse pourra reparaitre aussi brusquement qu'elle avait disparu. Elle ne reprendra toutefois toute son intensité que lorsque l'assemblage assimilateur reformé aura eu le temps de saturer le milieu de son élément spécifique. D'où la nécessité du délai de quelques heures signalé par Schwartzmann.

Mais voici une objection qui paraît à première vue d'un très gros poids. Schwartzmann a pensé démontrer le rôle du degré d'oxygénation dans le phénomène qu'il étudiait en établissant que le fait de réaliser le vide pendant une heure au-dessus du milieu suffisait à régénérer le bactériophage dilué à la limite. En réalité il nous est tout aussi facile dans notre hypothèse d'interpréter cette particularité. Nous avons vu, en effet, que l'adsorption au contact du vide est notablement diminuée. Dans ces conditions la régénération du bactériophage s'explique d'elle-même, tout aussi facilement que dans le cas précédemment considéré.

Les expériences de Gye. — Le bactériophage est-il le seul des ultra-virus chez lequel il soit possible de mettre en évidence l'existence de deux éléments constitutants ? Il semble bien que non. Prenons, en effet, le cas de l'ultra-virus du sarcome de la poule de Peyton Rous. Gye a réalisé les expériences suivantes (*As. fr. Et. Cancer*, nov. 1925, et *The Lancet*, 1925, t. CCIX). Un fragment de tumeur de Rous est finement haché puis broyé avec du sable fin. La masse est reprise par du liquide de Ringer et la suspension obtenue est filtrée à travers un mélange de sable et de pulpe de papier. Le « filtrat de sable » obtenu est passé dans une bougie Chamberland L². Le nouveau filtrat obtenu, « filtrat de bougie », inoculé à la poule, détermine chez celle-ci en une quinzaine de jours l'apparition d'un sarcome de Rous typique.

Gye réalise une « culture primaire » du virüs aux dépens de la tumeur en opérant comme suit : un fragment de tumeur est placé dans un tube de bouillon renfermant 0,20 % de KCl. Le tube est porté à l'étuve à 37°. Le liquide surnageant, inoculé à la poule, provoque une tumeur, comme si l'agent pathogène y diffusait progressivement.

Voici maintenant comment Gye démontre que cet agent pathogène est composé de deux éléments. Un tube de « filtrat

de sable » est saturé de chloroforme et maintenu à 37° pendant 3 heures. Le chloroforme est alors éliminé par une pompe à vide. Deux centimètres cubes du filtrat ainsi traité sont inactifs, alors que 1/4 de centimètre cube de filtrat non traité suffit à produire une tumeur. D'un autre côté, le liquide surnageant d'une culture primaire devient inactif s'il est maintenu au contact de l'air pendant trois jours. C'est ici qu'intervient le fait remarquable. Si l'on mélange le filtrat de sable chloroformé inactif par lui-même et le liquide de culture primaire vieilli, également inactif par lui-même, l'injection de ces deux produits associés détermine l'apparition d'une tumeur. Gye interprète ce résultat en admettant que, dans la culture primaire, se multiplie un virus qui résiste au vieillissement, mais se laisse détruire par le chloroforme. Dans le filtrat chloroformé existerait une substance chimique assez rapidement détruite par le contact de l'air, mais insensible à l'action du chloroforme. Le virus et la substance chimique n'auraient de pouvoir pathogène qu'en association.

Gye a essayé de mettre en évidence par une autre méthode l'existence de ces deux éléments : à cette fin il a eu recours à la centrifugation. En prenant certaines précautions, il a pu obtenir un liquide surnageant dépourvu de pouvoir pathogène et un culot également dénué de pouvoir pathogène. Mais le mélange du liquide et du culot récupérerait la propriété de déterminer dans les muscles du poulet l'apparition d'un sarcome. Ce serait là une confirmation très brillante de la théorie émise par l'auteur.

Gye a tenté de réaliser la culture de son virus en dehors des tissus sarcomateux cultivés *in vitro*. Dans un milieu spécial, additionné de fragments d'embryon de poulet, il ensemence une petite quantité de culture primaire. Il laisse ce liquide à l'étuve à 36°, en anaérobiose. Il repique après quatre ou cinq jours et poursuit ainsi indéfiniment. La dilution étant de 1.000 à chaque repiquage, la 5^e culture, par exemple, contient

la culture primaire diluée 10^{15} fois. Or, l'injection d'un mélange de 0 cmc. 5 de filtrat de sable chloroformé (agent chimique) et de 0 cmc. 5 du 5^e ou même du 8^e liquide de repiquage de la culture détermine l'apparition d'une tumeur typique. On ne pourrait donc contester que le virus se soit réellement cultivé.

Fait plus intéressant encore, le virus de Gye pourrait être isolé aux dépens d'une tumeur maligne quelconque dans les mêmes conditions qu'aux dépens du sarcome de Rous. Quelle que soit sa provenance, mélangé au filtrat chloroformé du sarcome, il déterminerait l'apparition de la tumeur dans les muscles pectoraux du poulet. L'auteur a obtenu ce résultat en utilisant notamment le sarcome de Jensen, l'épithélioma 9 du rat, l'épithélioma 63 de la souris et un adénocarcinome du sein d'origine humaine. Il suppose donc que toutes les tumeurs malignes sont dues à l'association de deux éléments : un virus commun à toutes les tumeurs et une substance spécifique, caractéristique de chacune d'elles.

Il est évident que la théorie de Gye possède une portée considérable. Aussi de nombreux auteurs ont-ils tenté de reproduire les expériences sur lesquelles elle s'appuie. Les résultats obtenus ont été très divers. On peut dire toutefois, semble-t-il, que le fait même des expériences de Gye a été, en général, reconnu exact. Seulement deux constatations importantes doivent les compléter. Flu a établi que le filtrat chloroformé n'avait pas complètement perdu son activité pathogène. Si l'on en injecte une dose suffisante, il est à lui seul capable de déterminer la genèse d'une tumeur (1). Mais, d'autre part, une dose inférieure d'un tel filtrat, ayant perdu tout pouvoir pathogène peut être réactivée par le liquide surnageant la culture, non seulement d'une culture maligne, mais d'un

(1) C'est également ce qu'a observé Fraenkel (Zeitschr. f. Krebsforsch., Berlin 1928).

organe normal quelconque (Flu, *Comptes rendus Soc. Biol.*, 1926). Ce dernier fait est confirmé par Murphy (*The journal of the American medic. association*, Chicago, 1926).

Dans quelle mesure la conception que nous avons proposée concernant la nature des ultra-virus peut-elle s'accorder avec toute cette série de faits ? De la manière la plus simple. Ce que Gye appelle virus nous l'appellerons micelles assimilatrices libres. Ces micelles sont libérées en abondance dans les milieux où l'on cultive artificiellement des tissus vivants. Ces tissus, en effet, à condition qu'on les repique, se développent indéfiniment sans qu'aucun équilibre tende jamais à s'établir et à bloquer les phénomènes de reproduction. Ce que Gye appelle « substance chimique », nous l'appellerons « micelles spécifiques ». Les micelles spécifiques caractérisent chaque ultra-virus, mais elles ne peuvent déclencher leur action pathogène en série qu'autant qu'elles entrent en association avec des micelles spécifiques libres. Dans ces conditions les expériences de réactivation de Gye et de Flu s'expliquent d'elles-mêmes, si l'on admet que les micelles assimilatrices sont détruites ou, du moins, fonctionnellement diminuées par l'action du chloroforme, si l'on admet aussi que les micelles spécifiques sont facilement altérées par l'exposition à l'air. La possibilité d'obtenir des tumeurs à l'aide de très hautes doses de filtrat chloroformé résulte de ce que, dans ces conditions, on réalise dans les muscles du poulet une très grande concentration de micelles spécifiques. Cette concentration peut être suffisante pour assurer le déclenchement de la maladie cellulaire. En outre il est possible que les micelles assimilatrices n'aient pas été complètement détruites par le chloroforme. On compenserait la diminution de leur valeur par une augmentation du nombre de celles qu'on injecterait.

Les expériences de Gye sur le virus du sarcome de la poule semblent avoir leur pendant dans les expériences de Reynals sur l'inactivation du virus vaccinal par le chloroforme (Rey-

nals, *Studies from the Rockefeller Institute*, New-York, 1928).

Le virus vaccinal, traité par une quantité suffisante de chloroforme, perd le pouvoir, s'il est injecté aux doses habituelles, de provoquer une éruption même minime sur la peau du lapin. Mais il peut, dans les mêmes conditions, être réactivé et déterminer l'éruption la plus typique si on l'additionne de liquide surnageant des cultures de tissus embryonnaires ou sarcomateux. On constate que le virus chloroformé ne peut être réactivé qu'autant qu'il conserve à lui seul un léger pouvoir pathogène, lorsqu'on l'emploie à des doses considérables, très supérieures aux doses habituelles. Flu n'a pas constaté autre chose, ainsi que nous l'avons vu, dans le cas du virus du sarcome de la poule.

Toutes les interprétations que nous avons proposées dans ce cas restent encore valables. Reynals a pu également obtenir la réactivation du virus chloroformé en l'inoculant en même temps que de la terre de diatomées. Ce dernier produit n'a pu avoir pour effet que de déclencher une onde karyokinétique intense. La multiplication cellulaire s'accompagne d'une abondante production de micelles assimilatrices neuves. Tout se passe donc comme si nous avions injecté, au lieu et place de terre de diatomées, des micelles de cet ordre, comme dans le cas où nous avons recours aux liquides de cultures de tissus. Notre interprétation reste valable.

Les anatoxines. — Quelques auteurs, Hauduroy en particulier (*Les ultra-virus*, p. 349), ont suggéré dans ces dernières années que certains produits considérés comme des toxines, tels la toxine diphtérique et la toxine tétanique, pourraient bien ne représenter que les formes filtrantes des bactéries correspondantes. Par l'action élective qu'elles exercent sur le tissu nerveux, par leur mode de propagation le long des voies nerveuses, ces toxines semblent se comporter exactement

comme tel ou tel ultra-virus bien catalogué, par exemple comme celui de la rage.

Nous ne pouvons ici discuter tous les arguments qui militent en faveur de cette interprétation. Un fait cependant mérite d'attirer notre attention, c'est que précisément il est possible de distinguer dans ces toxines deux éléments différents. La découverte des anatoxines n'a pas d'autre signification. L'anatoxine est une toxine qui a conservé son pouvoir antigénique tout en perdant son pouvoir nocif. Nous dirions : l'anatoxine est un ultra-virus dont on a laissé intact l'élément spécifique, alors qu'on détruisait sa micelle assimilatrice. Elle est l'équivalent du virus de Rous ou du virus de la vaccine soumis à l'action du chloroforme (1).

La dislocation des bactéries en ultra-virus. — Nous venons de toucher du doigt le problème de la transformation des formes visibles des bactéries en leurs formes filtrantes. Essayons d'étudier plus en détail cette transformation. Ce que nous avons dit des phénomènes d'assimilation, de reproduction et de réaction nous impose une conception bien déterminée quant à la structure de la bactérie.

La bactérie est constituée par un réticulum colloïdal sur lequel est fixée toute une série d'assemblages assimilateurs, réactionnels et reproducteurs. Des raisons d'affinité physico-chimique font que chacun de ces assemblages a sa place assignée en un point déterminé du réticulum. S'il n'en était pas ainsi, si ces assemblages assimilateurs allaient pour ainsi

(1) On pourrait objecter à notre théorie de la similitude des différentes micelles assimilatrices que les micelles sont inactivées par les divers produits chimiques dans des conditions très variables. Ici, quelques minutes de contact avec le chloroforme suffisent. Là un contact d'un mois avec le formol est nécessaire. Cela n'a rien, en réalité, de contraire à notre interprétation, car la combinaison de chaque micelle assimilatrice avec des micelles spécifiques différentes peut, dans une large mesure, faire varier ses propriétés.

dire à la dérive, les propriétés des bactéries seraient essentiellement variables et inconstantes. La bactérie nous apparaît comme un véritable « puzzle » fait de pièces et de morceaux engrenés.

Mais ne peut-il se faire que, dans certaines conditions, ces pièces et ces morceaux se dissocient et deviennent libres au sein du milieu. Il suffit pour cela que le stroma colloïdal de la bactérie se désagrège. Une telle désagrégation est réalisée au cours du phénomène de bactériophagie. Les assemblages assimilateurs provenant de la bactérie continuent, une fois libérés, à produire en série leurs micelles spécifiques dont la réunion serait de nature à reconstituer le réticulum bactérien. Mais, de leur côté, les assemblages assimilateurs du bactériophage ne restent pas inactifs. Ils tendent à saturer le milieu de leurs propres micelles spécifiques qui sont aptes électivement à neutraliser celles de la bactérie. On assiste donc à une véritable lutte de production qui se prolonge même après la disparition des individus bactériens. Si, à un moment ou à un autre, les conditions physico-chimiques du milieu deviennent plus favorables à la genèse des micelles spécifiques de la bactérie qu'à la genèse des micelles correspondantes du bactériophage, il s'ensuit que les bactéries doivent se reconstituer sous la forme visible.

Ce phénomène, dont la théorie fait ainsi prévoir l'existence, se constate expérimentalement d'une manière extrêmement fréquente. Tous ceux qui ont manipulé du bactériophage ont constaté que les cultures bactériennes clarifiées par le principe lytique étaient susceptibles de se troubler à nouveau, même après la filtration la plus impeccable sur membrane de colloïdion. Il y a donc eu apparition de formes filtrantes de la bactérie : d'Hérelle les a nommées « protobactéries ». La méthode possède une portée tellement générale que, dans le cas de la plupart des bactéries, elle est la seule qui permette d'obtenir à volonté la production de formes filtrantes.

Essayons de prévoir par la théorie ce que pourra être le rôle pathogène de ces formes filtrantes. La dissociation des différents éléments constitutifs de la bactérie doit, de toute nécessité, entraîner une double série de conséquences. Tout d'abord chacun des assemblages assimilateurs libérés va fonctionner dans des conditions nouvelles. Il ne sera plus protégé par le réticulum colloïdal de la bactérie ; il ne bénéficiera plus de l'agencement fonctionnel de l'ensemble bactérien qui lui permettait de trouver toujours dans son voisinage les substances chimiques destinées à lui servir de matériaux. Il y aura donc des raisons pour que son fonctionnement soit singulièrement entravé. D'une manière générale son pouvoir pathogène aura diminué.

Mais il est aisé de prévoir de suite une exception, et c'est là la deuxième conséquence importante de la désagrégation bactérienne. Cette exception sera réalisée chaque fois qu'un des assemblages assimilateurs provenant de la bactérie sera susceptible de jouer vis-à-vis d'un autre organisme le rôle d'un ultra-virus tel que nous l'avons défini. Il suffira pour cela que les micelles spécifiques produites par cet assemblage aient, de par leur constitution physico-chimique, le pouvoir de « faire un trou » dans l'architecture colloïdale de l'organisme parasité. Alors tout le processus de la maladie à ultra-virus se déclenche. Des micelles assimilatrices libres sont produites en grande quantité par la cellule infectée. Les différents assemblages assimilateurs provenant de la bactérie leur imposent leurs éléments spécifiques. Ainsi, même après une longue période, les « pièces » nécessaires à la reconstitution de la bactérie ont été conservées et reproduites. La reconstitution bactérienne est donc susceptible de se réaliser.

Voilà ce que la théorie nous fait prévoir. Quelles données nous fournit l'expérience ? Nous trouvons tout d'abord le cas du *Protéus* X₁₀. Tous les bactériologistes connaissent les travaux de M^{lle} Fejgin sur ce sujet. Le *Protéus* X₁₀ peu têtre

isolé à peu près à coup sûr de l'organisme des malades atteints de typhus exanthématique. Pourtant, injecté à un animal réceptif, comme le singe ou le cobaye, il ne confère pas le typhus à cet animal. Mais qu'on produise sa lyse par l'effet d'un bactériophage actif, et la culture ainsi clarifiée renferme le virus susceptible de produire la maladie chez l'animal inoculé. Pendant le cours de la maladie il existe dans le sang de l'animal sous cette forme filtrante. Mais, au bout de quelques jours, font leur réapparition dans l'organisme de l'animal des Protéus X₁, typiques non pathogènes. Nous admettrons que l'assemblage assimilateur, susceptible de se comporter comme un ultra-virus et de déclencher la maladie, est venu reprendre sa place au sein d'une architecture bactérienne et qu'il a cessé par le fait même de se comporter comme un ultra-virus.

Le cas du Protéus X₁, ne semble pas devoir constituer une exception. D'Hérelle a montré que l'existence du virus de Rous apparaissait solidaire de celle de certaines souches de staphylocoques contaminées par un bactériophage et se maintenant en équilibre avec celui-ci. D'Hérelle a également démontré que le Bactérium tumefaciens ne devenait susceptible de produire le crown-gall que s'il se trouvait de la même manière en association avec un bactériophage correspondant (d'Hérelle et Peyre, *Comptes rendus Ac. Sc.*, 18 juillet 1927) (1).

On peut se demander si les ultra-virus qu'on trouve toujours associés à des microbes ne constitueraient pas simplement les formes filtrantes de ces microbes : ces cas sont extrêmement nombreux dans la pathologie. Nous citerons à titre d'exemple l'association du pneumocoque et de l'ultra-virus de l'herpès, celle du coccobacille de Pfeiffer et de l'ultra-virus grippal. Enfin il est bien des cas où l'on a décrit, pour une même

(1) L'association du Bacterium tumefaciens avec un bactériophage a été également notée par W. P. Israily (Bul. Inst. Past., 1928, p. 759, et, Centralblatt f. Bakteriologie, t II).

maladie, un grand nombre de germes pathogènes ; cela ne tiendrait-il pas à ce que tous ces germes, différents par ailleurs, posséderaient dans leur structure interne l'assemblage assimilateur qui, rendu libre, constituerait le véritable ultravirus pathogène ? Il y a lieu de supposer, en effet, qu'un tel assemblage peut trouver sa place dans plusieurs réticulums bactériens différents. Ce serait encore le cas de la grippe que l'on a attribuée à plusieurs microbes répondant à des types assez constants. Ce serait aussi le cas du rhumatisme articulaire aigu. Ce serait peut-être enfin le cas du virus du cancer.

Un fait essentiel domine, en effet, toutes les recherches faites sur le microbe hypothétique du cancer : c'est que les auteurs ont réussi à isoler des germes très différents avec lesquels ils ont pu obtenir chacun de leur côté des inoculations positives.

Trois souches, celle de Blumenthal, celle de Nuzum et celle de Glover semblent avoir donné des résultats expérimentaux véritablement impressionnants confirmés par d'autres auteurs. Il paraît difficile d'admettre dans ces conditions que les inoculations de cultures aient pu agir par simple irritation mécanique ou chimique, comme auraient pu le faire des applications de goudron par exemple (1). Ne serait-ce pas que ces différents

(1) Voici, d'ailleurs, les principaux des faits expérimentaux auxquels nous faisons allusion.

1° En ce qui concerne le microbe de Blumenthal, variété du *Bacterium tumefaciens* agent du crown-gall :

Blumenthal (Assoc. fr. Et. Cancer, Juin 1925 et Zeitschr. f. Krebsforsch, 1925, vol. 22). Apparition d'un épithélioma chez une souris sur dix inoculées, avec une culture de bacilles P. M.

Amormizo (Arch. Schienze Med., Turin, 1928). Sarcome fusiforme développé chez un poisson après injection de *Bacterium tumefaciens*.

Reichert (As. fr. Et. Cancer, février 1926, et, Zeitschr. f. Krebsforsch, 1926). Rapport sur les travaux de Blumenthal : 10 souches bactériennes isolées de lymphes cancéreuses humaines étaient susceptibles de reproduire des tumeurs malignes chez l'animal.

Fejgin, Epstein et Funck (As. fr. Et. Cancer, juin 1926 et Comptes Rendus Soc. Biol. 1926). Isolement de souches microbiennes, à partir de tumeurs fournies aux auteurs, par Blumenthal.

Fejgin, Epstein et Funck (Comptes Rendus Soc. Biol., 1926, p. 1097).

microbes agiraient tous en libérant au niveau des tissus le même ultra-virus ? On pourrait interpréter de la même manière le rôle des parasites décrits par Borrel et ses élèves.

Ainsi donc un assemblage assimilateur portant la propriété ultra-virus pourrait être considéré comme une pièce interchangeable entre divers types de bactéries. On pourrait concevoir par extension qu'un assemblage assimilateur quelconque provenant d'une bactérie puisse passer dans une bactérie différente et devenir partie intégrante de celle-ci. L'expérience confirme entièrement ces prévisions : certains caractères

Tumeur végétale provoquée par la souche M K isolée d'un carcinome humain.

2° En ce qui concerne le microbe de Glover.

Glover (The Journ. of Cancer, Dublin, avril-juin 1926). Description d'un microbe passant par quatre phases successives, isolé du sarcome de Rous.

London et Mc Cormack (As. fr. Et. Cancer, mai 1925, et Journal of cancer, Dublin, avril 1925). Rapport préliminaire sur le microbe de Glover, considéré en tant qu'agent spécifique du cancer.

London et Mc Cormack (The Journal of cancer, Dublin, t. II, et As. fr. Et. Cancer, janvier 1926). Trente-deux observations de cas où le microbe de Glover a été retrouvé (inoculation positive à l'animal).

Scott (M. J.). Etude sur le microorganisme de Glover. Obtention de tumeurs chez le singe.

3° En ce qui concerne le microbe de Nuzum.

Nuzum (As. fr. Et. Cancer, juillet 1925. — Gyn. and Obstetr., Chicago 1925, t. XL). Production expérimentale d'un cancer du sein métastasant chez le chien et d'un épithélioma primitif chez l'homme par injections répétées d'un micrococcus isolé d'un cancer du sein humain.

Ochsner (As. fr. Et. Cancer, mai 1925. — Gyn. and Obstetr., Chicago, 1925). Le micrococcus de Nuzum, isolé du cancer humain, reproduit des tumeurs malignes avec métastase chez l'animal dans 21 % des cas.

4° En ce qui concerne divers autres germes.

Heyninx (An. mal. oreille et larynx, Paris, mars 1929). Production de tumeurs malignes chez la souris par inoculation de tartre gingival.

Kauffmann (Zeitschr. f. Krebsforsch, Berlin, 1927). Tumeurs des tiges de tournesol obtenues par inoculation du bacille T, isolé d'un carcinome de la souris (à rapprocher des travaux de Blumenthal).

Rehorn (Zeitschr. f. Krebsforsch, Berlin, 1928). Isolement, à la suite de Schmidt, de « *Mucor Racemosus* », à partir de tumeurs malignes non ulcérées. Inoculation positive dans 8 cas sur 70 chez le rat.

Rudolf Lieske (Bul. Inst. Past, p. 989). Les différents microbes décrits dans le cancer ne représentent pour l'auteur que les formes diverses d'un microbe saprophyte très répandu dans la nature.

Nous rappellerons enfin que d'Hérelle et Peyre ont pu cultiver des microbes à l'état de symbiose avec des bactériophages, en partant du sarcome de Rous et de toutes sortes d'autres tumeurs (passage cité).

héréditaires peuvent être transmis d'une culture microbienne à l'autre par l'intermédiaire du filtrat de la première. « C'est ainsi que, confirmant expérimentalement les données de Kulme et Woithe sur la para-agglutination, Wollmann a conféré *in vitro* à un *Bacterium coli*, cultivé en présence d'un paratyphique B, la propriété de s'agglutiner par un sérum spécifique pour ce dernier. Les résultats furent négatifs avec un germe plus éloigné comme le Bacille typhique. Burnet confère au *B. Mélitensis* la propriété de la thermo-agglutination en le cultivant dans des filtrats de *Paramélitensis* normalement doué de ce caractère. Cantacuzène et Boncin montrent que des streptocoques, cultivés dans les filtrats scarlatineux, deviennent agglutinables par le sérum antiscarlatineux, normalement actif seulement pour les streptocoques isolés de la scarlatine. Frobisher et Brown font acquérir à des streptocoques atoxiques la propriété toxigène en cultivant ce germe en présence de *Vibrio Phosphorescens*... Dans ces cas les caractères envisagés sont liés à des supports ou facteurs capables de se reproduire dans leur nouveau milieu, puisqu'on voit des propriétés ainsi acquises se conserver pendant de nombreuses générations. » (Wollmann, *Ann. Inst. Past.*, 1928, p. 1.)

Wollmann, en s'appuyant sur cette longue série de faits, a construit une théorie des plus intéressantes. Pour lui chacun des caractères ainsi transmis aurait pour support un gène Mendélien. Tel ou tel gène, en passant d'une bactérie à une autre, conférerait à la seconde un caractère héréditaire appartenant à la première : il existerait une sorte d'hérédité contagieuse. Cette théorie peut facilement se trouver en accord avec la nôtre : il suffit, pour réaliser la coïncidence, d'admettre que le gène Mendélien de Wollmann et notre assemblage assimilateur sont identiques et superposables.

CHAPITRE VII

LE GÈNE MENDELÉIEN DANS SES RAPPORTS AVEC L'ULTRA-VIRUS

Essayons de serrer le problème d'un peu plus près. Les Mendéliens admettent que leur gène est représenté par une particule matérielle. Notre assemblage assimilateur serait cette particule. Seulement nous avons été amenés à penser que cette particule était dissociable en deux parties : un élément assimilateur et un élément proprement spécifique. Les Mendéliens n'ont aucune raison de repousser *a priori* cette conception. Mais ils pourraient soutenir que la présence de la partie assimilatrice n'est pas nécessaire au fonctionnement du gène et que par conséquent, en réalité, le gène doit consister uniquement en ce que nous appelons la partie spécifique. Il nous semble pourtant que, pour trois raisons essentielles, il est nécessaire d'admettre la dualité fonctionnelle du gène.

Tout d'abord l'expérience nous montre que, dans le cas particulier des hormones (la propriété de chaque hormone possède évidemment pour support un gène), il existe, de toute nécessité, deux éléments différents : il y a, d'une part, celui qui circule dans le sang et qui impose à l'organisme tout entier telle modalité fonctionnelle ; il y a, d'autre part, celui qui assure, dans la glande sécrétrice, la régénération du premier au fur et à mesure de son emploi. Dans le premier on reconnaît notre élément spécifique et dans le second notre

élément assimilateur. Puisqu'il en est ainsi dans le cas particulier des hormones, il n'est pas téméraire d'admettre qu'il doit également en être de même dans le cas de gènes appartenant à des types différents.

Mais ce n'est pas tout. Considérons tel ou tel gène occupant sa place dans une cellule déterminée. Si la cellule vient à se diviser, chaque cellule nouvelle possède le même potentiel héréditaire que la cellule mère ; c'est donc qu'à la place du gène considéré il y en a maintenant deux. Cette régénération suppose le jeu d'une micelle assimilatrice. Il faut bien admettre qu'au moment de la division cellulaire le gène se trouve associé à une de ces micelles. Il y a de grandes chances pour qu'il ne cesse pas de l'être au moment où la division cellulaire est terminée.

Mais supposons encore, malgré tout, que le gène, représenté par une micelle colloïdale, soit fixé quelque part à l'intérieur de la cellule sans que cette micelle spécifique soit associée à une micelle assimilatrice. Le caractère héréditaire dont il est porteur serait extrêmement fragile puisque la destruction accidentelle de la particule ne pourrait déclencher aucun mécanisme de régénération. Dans la réalité ce qui nous frappe, au contraire, c'est la constance et la stabilité des caractères héréditaires. Il faut bien admettre que chaque particule détruite est remplacée par une particule nouvelle : cette régénération du gène suppose le jeu d'une micelle assimilatrice.

Cet argument découle, d'ailleurs, de considérations très générales sur la nature relative des phénomènes vitaux et des phénomènes physico-chimiques ordinaires. Le Dantec a donné de la vie cette définition admirablement simple : c'est un phénomène qui continue. Le propre du phénomène physico-chimique banal est, en effet, de porter en lui-même sa propre cause d'arrêt : un acide qui neutralise une base perd par cela même le pouvoir de neutraliser une nouvelle quantité de cette

même base ou d'une autre base. Le phénomène vital, au contraire, suppose un mécanisme de régénération qui lui permet de continuer : dans une fermentation, par exemple, plus la quantité de matière soumise à la fermentation est grande, plus grande est la quantité de microbes-ferments régénérés. De toute évidence le phénomène qui continue possède un privilège considérable par rapport à celui qui se détruit lui-même. Une véritable loi de sélection naturelle intervient dans la nature pour assurer au premier une place prépondérante. C'est ce qui nous explique l'extrême diffusion de la vie à la surface du globe : à la micelle assimilatrice en revient tout le mérite.

Voilà pourquoi il nous paraît indispensable d'admettre qu'à la notion de gène Mendélien est nécessairement liée celle de micelle assimilatrice. Nous citerons encore un dernier argument en faveur de cette conception : on sait quel rôle joue le facteur concentration des micelles dans le déterminisme de tous les phénomènes colloïdaux. Si la manière de voir que nous avons proposée est la bonne, ce facteur doit avoir son rôle dans la manifestation des caractères Mendéliens. En effet, chaque assemblage assimilateur correspondant à un gène déterminé tend à saturer de ses micelles spécifiques la maille cellulaire où il se trouve. Peu à peu les micelles spécifiques ainsi produites diffusent dans la circulation générale pour aller jouer leur rôle en des points déterminés. Plus grand est le nombre des assemblages assimilateurs produisant ces éléments spécifiques, plus grande est la concentration de ceux-ci dans le sang. Or, en matière de phénomènes colloïdaux on observe presque toujours une loi de « tout ou rien » en rapport avec la concentration. Par exemple, dans le cas de certaines floculations, le phénomène se déclenche brusquement pour une concentration déterminée de l'élément floculant, alors que, pour des concentrations moindres, cet élément paraissait tout à fait inactif. Pour que l'élément spécifique de tel ou tel gène Mendélien puisse déterminer dans

l'organisme l'apparition du caractère correspondant, il est donc vraisemblablement nécessaire que cet élément se trouve dans le milieu humoral à un certain degré de concentration. Nous avons vu, d'autre part, que ce degré de concentration varie en raison directe du nombre des assemblages assimilateurs concourant à la production de cet élément. Il doit donc pouvoir se faire que, chez certains sujets, ces assemblages assimilateurs soient en nombre trop faible pour déterminer l'apparition du caractère correspondant. Tenons compte de ce fait que les cellules sexuelles, avant de fusionner, ont moitié moins de chromosomes et, partant de gènes, que les cellules somatiques. Il est évident, en vertu du calcul des probabilités, que la fusion des cellules sexuelles provenant de deux tels individus pourra donner, jusqu'à concurrence du quart, des descendants qui posséderont deux fois plus d'assemblages assimilateurs correspondants au gène que n'en possédait les parents et chez lesquels par conséquent se manifestera le caractère resté à l'état latent chez les parents. Chez les descendants appartenant aux trois autres quarts le caractère, bien entendu, n'apparaîtra pas puisque le nombre des assemblages correspondants au gène sera tout au plus resté sans changement. C'est ce que nous fait prévoir la théorie. C'est ce que confirme la réalité. Ce que nous venons de décrire en effet n'est pas autre chose que la réapparition d'un « caractère récessif », fait bien connu des biologistes.

Ainsi donc tout nous pousse à admettre la dualité fonctionnelle du gène Mendélien. Pour ce qui est de la théorie de Wollmann, nous sommes tout à fait disposés à l'admettre : nous n'avons fait que chercher à préciser le mécanisme dont elle suppose l'existence.

CHAPITRE VIII

LE PROBLÈME DE L'ULTRA-VIRUS DANS SON RAPPORT AVEC CELUI DE LA GENÈSE DES TUMEURS MALIGNES

Wollmann applique sa théorie au bactériophage. Il l'adapte aussi au cas du virus du sarcome de Rous. Essayons de nous porter à notre tour sur ce nouveau terrain qui est celui de l'étiologie des tumeurs malignes.

Tout cancer, quelle que soit sa forme histologique ou clinique, suppose une prolifération cellulaire indéfinie. Or, en vertu du raisonnement général que nous avons placé à la tête de notre étude, il est possible d'affirmer que « la cause » de ce phénomène a pour vecteur des éléments matériels définis. Ces particules sont certainement de nature colloïdale, puisque tous les phénomènes vitaux sont des phénomènes colloïdaux. Elles doivent obligatoirement se trouver en association avec des micelles assimilatrices, puisqu'elles sont multipliées au moment de la division cellulaire, chaque cellule fille possédant la même propriété que la cellule mère. C'est donc un assemblage assimilateur que nous avons à considérer au sein de la cellule cancéreuse. Les micelles spécifiques produites par cet assemblage déclenchent la division cellulaire. C'est donc qu'elles déterminent la dépolarisation des assemblages reproducteurs physiologiquement polarisés. Elles agissent exactement à la manière des éléments spécifiques d'un

ultra-virus quelconque. Il y a lieu d'admettre qu'elles créent « un trou » dans l'architecture des colloïdes cellulaires. La cellule réagit comme si elle cherchait à combler ce trou.

Dans le cas d'une infection par un ultra-virus banal, il existe un mécanisme d'arrêt qui entre en jeu à un second temps pour contrecarrer l'action de l'ultra-virus. Nous avons vu que ce mécanisme était lié au fonctionnement des micelles antigéniques. Dans le cas du cancer la prolifération est indéfinie : c'est la preuve que ce mécanisme ne joue pas. Les micelles antigéniques doivent donc se trouver ou détruites ou bloquées au sein des cellules malades.

L'expérience confirme entièrement cette déduction théorique. Il existe sur ce point une série de travaux fort suggestifs de Salmon et Baix (*Comptes rendus Soc. Biol.*, avril 1922, p. 819) et de Levaditi et Nicolau, *Comptes rendus Ac. Sc.*, 6 mai et 19 juin 1922 ; *Comptes rendus Soc. Biol.*, juillet 1922, p. 498, et surtout *Annales Institut Pasteur*, mai 1923). Ces auteurs ont montré que les ultra-virus dermatropes se cultivent dans les néoplasmes d'origine épithéliale. Leur prolifération y est indéfinie : la tumeur n'acquiert pas l'immunité. Rivers et Pearce (*As. fr. Et. Cancer*, février 1926, et *The journal of experimental medicine*, 1925, t. XLII) ont abouti à des résultats identiques.

L'élément spécifique cancérigène ne diffère donc de l'élément spécifique d'un ultra-virus banal qu'en ce qu'il exerce son action destructrice sur les micelles antigéniques mêmes de la cellule malade. Mais alors comment se fait-il que les tumeurs malignes ne puissent être transmises par leur filtrat acellulaire ? Il n'y a là rien d'étonnant. La plupart des assemblages assimilateurs ne peuvent être transmis d'une cellule à une autre. Même après le broyage le plus soigneux, une culture microbienne indoligène, pour prendre un exemple, n'est pas capable, par l'intermédiaire de son filtrat, de transmettre le même caractère indoligène à une autre culture qui ne le possède

pas naturellement. Ceci doit tenir simplement à ce que les assemblages assimilateurs porteurs de la propriété considérée sont, de toute nécessité, solidaires de l'édifice colloïdal de la cellule. Il y a donc lieu de supposer qu'ils y sont indissolublement fixés. La plupart des assemblages assimilateurs qui portent la propriété ultra-virus sont, au contraire, libres ou susceptibles de devenir libres dans la cellule infectée. S'il n'en était pas ainsi, la contagion des maladies à ultra-virus n'existerait pas ; par conséquent les ultra-virus eux-mêmes auraient tôt fait de disparaître. L'assemblage assimilateur cancérigène se comporte comme les assemblages assimilateurs normaux de la cellule. Il n'existe qu'un cas, celui du sarcome de Rous, où l'assemblage cancérigène se comporte comme un véritable ultra-virus. Nous admettons donc que la cancérisation d'une cellule résulte de l'intégration dans l'édifice interne de cette cellule d'un assemblage assimilateur portant la propriété de détruire une partie de cet édifice, en particulier celle qui est en rapport avec les micelles antigéniques.

Les résultats expérimentaux acquis confirment-ils l'existence des deux éléments nécessaires à la constitution d'un tel assemblage ? Nous avons déjà parlé des travaux de Gye, de Flu et de Murphy. Il nous semble qu'ils constituent une justification de cette manière de voir.

Nous en arrivons donc à cette conclusion que dans certaines conditions les micelles assimilatrices peuvent être saisies à l'état libre : c'est alors qu'on peut leur imposer l'association avec une micelle spécifique. Les expériences précitées n'ont pas d'autre signification.

Ne pouvons-nous découvrir d'autres faits de même ordre dans le vaste domaine des sciences expérimentales ? On pense immédiatement au phénomène de Delezenne. Voici ce dont il s'agit.

On sait que le suc pancréatique est par lui-même inactif sur les albumines ; il en est de même de l'entérokinase. Mais,

à la température de 39°, le suc pancréatique peut être activé par l'entérokinase dans l'espace de 30 ou 40 minutes. Si l'on opère à 0°, la quantité de trypsine active que l'on obtient est plus grande, mais il faut plus longtemps pour l'obtenir (36 à 48 heures). En outre, à condition qu'elle soit au maximum d'activité (1), cette trypsine est capable d'activer un suc neuf si on l'ajoute à ce suc dans la proportion de 1 pour 10 et si l'on maintient ce nouveau mélange à la température de la glace fondante. Le nouveau suc est déjà au maximum d'activité au bout de 4 heures. Delezenne et Ledebt ont pu effectuer ainsi 30 passages. Le suc activé après passage en série est souvent plus actif que le suc activé par l'entérokinase banale. La faculté de provoquer une nouvelle activation est perdue en quelques minutes par le chauffage à 39°.

Nous expliquerons très facilement ces faits en admettant que le suc pancréatique apporte des micelles assimilatrices libres et l'entérokinase des micelles spécifiques. Les assemblages assimilateurs formés tendent à saturer le milieu en micelles spécifiques. Ces micelles spécifiques très concentrées s'emparent donc de toutes les micelles assimilatrices libres qui peuvent à nouveau être introduites dans le milieu sous forme de suc pancréatique. Il est à noter que l'union de ces deux sortes de micelles ne peut se produire que dans des conditions très spéciales, bien déterminées par les auteurs. S'il n'en était pas ainsi d'une manière générale, on pourrait à volonté réaliser toutes sortes d'associations de micelles assimilatrices et de micelles spécifiques. On pourrait, par exemple, faire un bactériophage actif en mélangeant du suc pancréatique (micelles assimilatrices libres) et de l'ultra-filtrat de bactériophage (micelles spécifiques seules). Malheureusement les conditions à réaliser pour que cette union puisse se pro-

(1) C'est-à-dire capable, à la dose de 0 002 ou 0 003, de liquéfier complètement, en 15 minutes, à 39°, 2cc de gélatine à 5 %.

duire sont, selon toute vraisemblance, très imprévisibles et très complexes. En outre il n'est pas certain que toutes les micelles assimilatrices soient rigoureusement interchangeables. Le raisonnement nous a conduit à admettre qu'il n'y a pas autant de micelles assimilatrices différentes qu'il y a de micelles spécifiques. Il pourrait néanmoins se faire que les diverses micelles assimilatrices soient composées de constituants toujours les mêmes, existant en nombre limité mais groupés différemment suivant les micelles assimilatrices considérées (1).

On ne saurait donc s'attendre à réaliser facilement la formation de toutes sortes d'assemblages assimilateurs à partir des deux éléments composants pris isolément. Ce qui n'empêche qu'il pourrait être intéressant, en faisant varier à l'infini les conditions de milieu, de tenter la réalisation de telles synthèses : l'exemple de la régénération du virus du sarcome de la poule, celui de l'activation en série du suc pancréatique doivent constituer un encouragement.

(1) D'ailleurs, même à supposer que les micelles assimilatrices soient toutes identiques, elles peuvent ne pas être *disposées* à entrer en combinaison avec telle ou telle micelle spécifique. De la même manière, en chimie, certaines molécules n'entrent en combinaison avec d'autres molécules qu'à condition d'être préalablement rendues *actives*.

CHAPITRE IX

L'ASSOCIATION DES DIFFÉRENTS ULTRA-VIRUS

Si notre conception de la nature des ultra-virus est bien exacte, que devons-nous prévoir dans le cas de l'association de plusieurs ultra-virus ?

Le cas sera différent suivant que ces ultra-virus attaqueront ou n'attaqueront pas les mêmes cellules de l'organisme malade. Supposons d'abord que deux ultra-virus différents infectent à la fois la même cellule. Admettons que les deux ultra-virus soient d'inégale virulence vis-à-vis de la cellule considérée. Si le moins virulent des deux se trouvait seul inoculé, il serait incapable de déclencher la maladie, car ses éléments spécifiques ne feraient pas un « trou » suffisant dans l'architecture cellulaire. La production de micelles assimilatrices nouvelles par les cellules attaquées serait donc très faible : la régénération de l'ultra-virus serait nulle ou du moins tendrait rapidement à s'éteindre.

Mais maintenant, à côté de l'ultra-virus faible, entre en action l'ultra-virus fort. Le « trou » créé dans le stroma cellulaire est considérable. Des micelles assimilatrices neuves sont produites en abondance par la cellule attaquée. L'ultra-virus faible pourra profiter du mécanisme déclenché par l'ultra-virus fort. Ses micelles spécifiques s'associeront aussi bien que celles de l'ultra-virus fort aux nouvelles micelles assimilatrices

produites. L'association des deux ultra-virus aura donc eu cette conséquence que l'ultra-virus faible se sera multiplié au sein du tissu malade, alors que s'il avait été seul il en aurait été totalement incapable.

C'est précisément ce que l'on observe expérimentalement : Levaditi et Nicolau (*Bul. Inst. Past.*, 1922, p. 690) ont démontré dans cet ordre d'idées que le virus de la neurovaccine, incapable par lui-même de se développer aux dépens des cellules de la crête du coq, le devient dès qu'on l'associe au virus de l'épithélioma des oiseaux : il cultive dans l'excroissance épithéliomateuse. De la même manière Belin, note que chez l'animal le virus aphteux, injecté par voie sanguine, va se localiser là où le virus de la vaccine, inoculé par la voie cutanée, est lui-même en cours de développement (*Comptes rendus Soc. Biol.*, 1925, t. II, p. 1488). Remlinger et Bailly notent également la facilité d'association du virus rabique et du virus herpétique (*Comptes rendus Soc. Biol.*, 1925, p. 1486).

Un cas différent sera réalisé lorsque deux ultra-virus (1) infectent, au sein d'un même organisme, des cellules différentes. Alors les deux ultra-virus ne seront plus capables d'agir directement l'un sur l'autre. Mais la présence de chacun d'eux ne peut-elle entraîner, au sein de l'organisme infecté, des modifications humores, d'ordre général, susceptibles d'influencer le fonctionnement de l'autre ? Suivant que ces modifications humores seront favorables ou défavorables au jeu des mécanismes d'assimilation et de reproduction, la présence d'un des ultra-virus facilitera ou gênera le fonctionnement du second. Essayons par la théorie de prévoir ce que pourront être ces modifications. Le développement d'un ultra-virus, au sein d'un organisme, suppose, comme nous l'avons

(1) Nous ne parlons pas, bien entendu, de deux virus voisins, comme ceux de la vaccine et de la variole, pour lesquels il existe une immunité croisée.

déjà vu, la libération dans le milieu humoral de cet organisme d'un grand nombre d'éléments colloïdaux sous la forme des micelles spécifiques de l'ultra-virus et sous la forme des colloïdes organiques dissociés. Or, nous avons vu, à propos du mécanisme régulateur de l'assimilation, que l'augmentation du taux des colloïdes dans les humeurs est de nature à ralentir d'une manière générale tous les phénomènes d'assimilation. Dans ces conditions, l'existence préalable d'une infection à ultra-virus encore en évolution doit exercer un effet sinon empêchant, du moins retardant ou suspensif sur le développement d'un autre ultra-virus aux dépens du même organisme.

C'est bien ce que l'on constate expérimentalement.

Si, par exemple, on inocule la vaccine à un sujet atteint de rougeole, au début de sa maladie, on pourra penser pendant une dizaine de jours que l'inoculation de la vaccine a complètement échoué : aucune pustule ne sera apparue. Mais, au moment de l'entrée en convalescence du sujet, l'évolution vaccinale se manifestera de la manière la plus normale, comme si la vaccine avait été, pendant tout ce temps, « endormie ». Ce fait se trouve signalé dans les traités de pathologie interne.

Nous avons d'autre part constaté personnellement que chez les cancéreux les réactions vaccinales sont, dans l'immense majorité des cas, ou absentes, ou à peine ébauchées. Nous avons essayé de vacciner parallèlement une douzaine de sujets cancéreux et un nombre égal de sujets sains paraissant, à tous points de vue, aussi comparables que possible aux premiers. Nous n'avons obtenu que deux résultats douteux chez les cancéreux, alors que chez les témoins nous avons sept ou huit résultats franchement positifs.

Il est à remarquer que, dans les deux cas que nous venons de considérer, nous avons affaire à des sujets en état d'anergie, ou du moins c'est ce que tous les travaux contemporains doivent nous pousser à admettre. La même explication théorique que nous avons donnée pour rendre compte du ralentisse-

ment des phénomènes d'assimilation s'applique également à la genèse de l'anergie. Dire qu'un organisme est en état d'anergie c'est, dans le langage que nous avons proposé, admettre une diminution, voire une suppression de l'activité des micelles antigéniques. Plus les micelles colloïdales de tous ordres seront nombreuses dans le milieu, plus elles tendront à « engluier » les éléments antigéniques, moins grande par conséquent sera la production des anticorps. Il serait intéressant, pour vérifier cette conception, d'étudier par exemple le pourcentage des positivités de la vaccination antivariolique chez tous les sujets en état d'anergie : on devrait s'attendre à trouver un chiffre très faible par rapport à celui qu'on obtiendrait chez des sujets normaux paraissant à tous points de vue aussi comparables que possible aux premiers.

Nous avons essayé, dans un ordre d'idées analogue, de réaliser artificiellement ce qu'on pourrait appeler l'« hypercolloïdisation » des humeurs d'animaux en expérience. Nous soumettions ensuite ces animaux à la vaccination antivariolique. Les animaux utilisés étaient des poules de race Rhode Island homogène. Nous avons opéré sur environ 25 sujets. Nous les injectons à l'aide de suspensions de bactériophage anti-Shiga, actif ou inactivé par la chaleur, à l'aide aussi de cultures de bacille de Shiga portées à l'ébullition (1).

Disons tout de suite qu'avec les trois produits nous avons obtenu des résultats comparables, mais que les résultats obtenus étaient plus nets avec les deux premiers.

Nous avons également, à titre de contrôle, pratiqué à des témoins des injections d'eau peptonée simple (la même qui nous avait servi pour nos cultures).

Les injections étaient faites quotidiennement dans les

(1) Nous utilisons ces produits en considération de ce qu'ils sont à la fois très riches en colloïdes d'origine biologique, et à peu près inoffensifs pour le poulet.

muscles de la paroi thoracique à des doses variant de 40 à 100 centimètres cubes par animal et par jour. La vaccine était inoculée au niveau de la crête, chez certains animaux, après quinze jours de préparation, chez d'autres après vingt-cinq ou trente jours. Chez les uns et chez les autres on ne faisait plus d'injections que tous les deux jours, une fois les inoculations pratiquées. Les résultats suivants furent obtenus et confirmés à trois reprises en ce qui concerne les plus importants :

1^o Les injections d'eau peptonée simple sont sans effet ;

2^o L'injection des autres produits entraîne des effets complètement opposés suivant que les injections ont été faites pendant quinze ou pendant vingt-cinq jours. Si elles ont été faites pendant quinze jours, tout se passe comme si les sujets étaient rendus plus sensibles. Les pustules vaccinales tendent à prendre un caractère nécrotique. Chez un poulet même sont apparus, quarante-huit heures après l'inoculation, des signes d'encéphalite : titubation, parésie des membres inférieurs, cécité. L'animal a été conservé vivant depuis plusieurs mois. Les lésions sont demeurées définitives (1). Nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'autre cas d'encéphalite vaccinale signalé chez le poulet.

Si, au contraire, les animaux ont été injectés pendant une période plus prolongée, c'est le résultat opposé qui s'observe. On n'obtient de pustule qu'avec une souche vaccinale très active, et encore après un très long retard. Dans une de nos expériences préliminaires, qui paraît particulièrement typique, mais qui malheureusement ne portait que sur deux animaux, le poulet témoin fit le septième jour après l'inoculation, sur les trois surfaces scarifiées, de magnifiques pustules blanches, atteignant en quelques heures toute leur extension. Chez le

(1) Nous tenons, à ce sujet, à remercier tout particulièrement M. le vétérinaire-capitaine Duroc qui a bien voulu examiner spécialement ce poulet au point de vue oculaire.

poulet préparé, c'est seulement au onzième jour qu'est apparue le long d'une strie d'inoculation une toute petite surélévation blanchâtre à peine perceptible. Cette surélévation demeura telle pendant plusieurs jours, et c'est seulement au vingt-deuxième jour de l'inoculation que progressivement elle arriva à se transformer en une véritable pustule. Il est à noter qu'à ce moment les injections étaient suspendues depuis environ dix jours.

Ces derniers résultats confirment tout à fait nos prévisions théoriques. Mais comment interpréter les premiers ? Il nous semble que cela n'est pas impossible. En effet, cette tendance au renversement des phénomènes suivant le développement de certains facteurs, nous sommes habitués à la constater dans presque toutes les manifestations biologiques. Elle tient à ce que chaque action produite au sein d'un organisme est contrebalancée par une réaction provenant de cet organisme. C'est bien probablement le cas en présence duquel nous nous trouvons. L'organisme doit, jusqu'à une certaine limite, réagir contre l'élévation du taux des colloïdes humoraux par le déclenchement d'un mécanisme qui tend à l'abaisser. Comme toujours la réaction doit l'emporter en ampleur sur l'action qui l'a précédée et déterminée. Cela explique la phase d'hypersensibilité que nous avons tout d'abord observée chez nos poulets. A la longue cependant le pouvoir de réaction de l'organisme doit se trouver, en quelque sorte, saturé et dépassé. Dès lors à la phase d'hypersensibilité a succédé une phase d'immunité au moins relative.

Les mêmes expériences que nous avons réalisées en utilisant le virus vaccinal pourraient être refaites en utilisant le virus du sarcome de Rous. On voit tout de suite que, sous cette nouvelle forme, elles prendraient un intérêt particulier par suite des applications possibles à la prophylaxie et à la thérapeutique des tumeurs malignes. Ne disposant pas en Algérie d'une souche de sarcome de Rous, nous avons tenté d'en créer

une de toutes pièces en répétant les expériences de Carrel sur la production de cette tumeur par voie chimique (Carrel, *Comptes rendus Soc. Biol.*, 1925, t. II, p. 1083). Nous avons utilisé de jeunes poulets de race Rhode Island homogène. Suivant les indications que M. Carrel lui-même nous a très obligeamment fournies (1), nous injections dans les muscles pectoraux un mélange de pulpe embryonnaire et d'acide arsénieux dilué. Chez une série de six poulets ainsi traités, nous n'avons réussi à faire apparaître que quelques îlots cartilagineux dans la masse du muscle pectoral (2). Nous avons fait part à M. Carrel de ce résultat qui paraissait en contradiction avec ses premières expériences. Il nous a très obligeamment répondu que lui-même, dans ses expériences de contrôle, n'avait pu retrouver le pourcentage considérable de résultats positifs qu'il avait obtenu primitivement. D'ailleurs tous les auteurs qui ont repris ces expériences, en particulier Penti-malli, n'ont obtenu que des résultats négatifs.

Nous avons donc dû provisoirement renoncer à tout travail sur le sarcome de Rous.

(1) Nous tenons ici à adresser nos bien vifs remerciements à M. Carrel qui nous a répondu en nous donnant de la manière la plus aimable, et, nous allions dire, la plus cordiale, toutes les précisions de technique que nous lui avons demandées.

(2) L'examen histologique d'une de ces pièces a été pratiqué par M. le professeur agrégé Courrier. Qu'il nous soit permis de le remercier ici.

CHAPITRE X

L'ORIGINE DES ULTRA-VIRUS

Nous avons essayé de montrer jusqu'à présent que les interprétations par nous proposées permettaient d'expliquer d'une manière satisfaisante le problème du fonctionnement et de la constitution des ultra-virus. Il nous reste à nous demander quelle peut bien être l'origine des différents ultra-virus. Nous ne saurions, en effet, admettre qu'ils sont apparus miraculeusement au sein de la nature, un peu comme Athènes était sortie toute armée du cerveau de Zeus.

Essayons de serrer le problème d'un peu près.

Chaque assemblage assimilateur qui se trouve incorporé dans un organisme produit un élément spécifique qui ne possède, en général, d'affinité que pour les constituants propres de cet organisme. Il impose à cet organisme telle ou telle particularité de structure ou de fonctionnement. Introduit dans un organisme différent il se montrerait dépourvu de tout rôle actif. Il représente dans la grande majorité des cas comme la clef qui ne s'adapte qu'à une serrure bien déterminée. Mais, de la même façon qu'une clef commune peut ouvrir plusieurs serrures, de la même façon on est amené à penser qu'un élément spécifique peut, par exception, jouer un rôle actif dans un organisme différent de celui dont il provient. Ne constate-t-on point que certains poisons, tel la digitale, exercent une

action tout à fait élective sur des cellules bien déterminées des êtres vivants supérieurs, alors que ces produits, normalement et physiologiquement, ne devraient jouer un rôle que dans l'intimité de la plante dont ils proviennent ?

Il est évident qu'un assemblage assimilateur, doué d'un élément spécifique comparable, serait capable, en se détachant de l'organisme primitif pour pénétrer dans un organisme différent, de déterminer chez ce dernier l'ensemble des phénomènes qui constituent la maladie à ultra-virus. En somme, un gène Mendélien appartenant à une espèce serait susceptible de jouer le rôle d'ultra-virus vis-à-vis d'une autre espèce.

Ces prévisions théoriques sont-elles confirmées par les résultats expérimentaux ? Nous citerons les deux faits suivants :

Murphy a observé que le broyat de testicules d'oiseaux normaux, injectés à d'autres oiseaux, pouvait déterminer chez ceux-ci l'apparition de sarcomes typiques (Murphy, *Report of the Internal. Conf. for Cancer*, Londres, juillet 1928). Murphy parle d'un « virus latent ». Ce virus ne serait-il pas constitué précisément par un gène Mendélien ?

Smith, de son côté, réalise l'expérience suivante : à des plants de tabac ou de diverses solanées il inocule un broyat de feuilles de pommes de terre saines. La plante inoculée fait une maladie des Mosaïques typique (1). L'auteur pense qu'il existe à l'état normal chez la pomme de terre un virus latent qui est pathogène pour le tabac (Smith, *Bul. Inst. Past.*, 15 janvier 1928). Nous posons la même question qu'à propos des sarcomes de Murphy.

Mais on entrevoit encore un autre mécanisme pour expliquer la genèse des ultra-virus. Nous avons vu qu'à l'état normal il existe dans l'intimité des organismes un mécanisme qui

(1) Wollmann, dans le travail que nous avons cité, rapproche l'ultra-virus de la maladie des Mosaïques du bactériophage et du virus de Rous,

empêche les micelles antigéniques issues de chaque organisme de jouer leur rôle vis-à-vis des constituants mêmes de celui-ci. Ce mécanisme, comme tout ce qui existe dans la nature, doit être sujet à dérèglement. Supposons qu'à un moment donné il cesse de fonctionner en un point quelconque d'un organisme. A ce moment l'organisme fabrique lui-même la substance qui sera capable de détruire électivement tel ou tel de ses éléments constituants. Il amorce son propre suicide. Dans l'intimité cellulaire elle-même s'est créé l'élément spécifique d'un ultra-virus électivement pathogène pour la cellule considérée. Si cet élément spécifique vient à s'associer à une micelle assimilatrice, l'ultra-virus tout entier se trouve constitué. Ici encore cherchons la confirmation de l'expérience.

Voici d'abord le cas du bactériophage. Considérons, par exemple les expériences de M. Béguet, de l'Institut Pasteur d'Alger (ces expériences ont été publiées en 1926 et 1927 dans les *Annales* de cet Institut). M. Béguet a démontré que le phénomène de bactériophagie apparaît spontanément dans une souche bactérienne exempte de toute souillure, si l'on soumet cette souche à des variations de milieu susceptibles de rompre son équilibre osmotique. Par d'autres procédés, de multiples auteurs affirment avoir obtenu des résultats identiques (1).

(1) Voici d'ailleurs le texte d'une communication de Plantureux à l'Académie des sciences, qui paraît particulièrement démonstrative :

« Les expériences que nous rapportons ont été faites avec deux souches de bacille dysentérique de Shiga, de la collection de l'I. P. d'Algérie. L'une a été isolée à Alger, il y a six ans, la deuxième provient du laboratoire de bactériologie de la Faculté de Strasbourg.

Pour nous assurer de l'absence d'éléments lytiques dans ces deux souches, les cultures de 15 et 30 jours en bouillon ordinaire, pH : 7, 8, ont été filtrées sur bougie Chamberland L2. Le filtrat a été ajouté en quantité variable (10cc, 5cc, 2cc, 1cc) à 4 tubes de 10cc de bouillon pH : 7, 8, ensemencés avec une goutte d'une culture sur gélose de 18 heures du même bacille de Shiga mise en suspension dans 3cc de bouillon. Aucune apparence de lyse n'a pu être constatée dans les cultures en bouillon et ces cultures en bouillon, étalées sur gélose inclinée, n'ont donné lieu à la formation d'aucune plaque.

Pour avoir une certitude encore plus grande d'opérer sur des bactéries

N'aurait-on pas, dans tous ces cas, sans le savoir, observé précisément le phénomène dont nous venons d'imaginer l'existence.

Avant d'admettre cette interprétation, il importe d'éliminer deux objections possibles. La première consisterait à contester

pures, nous avons fait subir à ces deux souches dix passages successifs en bouillon à la limite d'acidité tolérée et au cours de ces passages, trois repiquages par colonies isolées sur gélose glucosée.

Ces précautions étant prises, on ensemence l'une de ces souches (une goutte de culture de 18 heures sur gélose mise en suspension dans 10cc de bouillon dans 1 tubes numérotés de 1 à 10 contenant chacun 5cc de bouillon ordinaire, pH : 7, 3. Puis l'on ajoute 1 goutte (1/25 de cc) de solution normale de soude au premier tube, 11 gouttes au deuxième, 111 gouttes au troisième, etc., et l'on met à l'étuve à 37°. Si l'on repique ensuite tous les six ou sept jours sur gélose inclinée ordinaire, préparée avec du bouillon pH : 7, 3 (ensemencement par stries sur deux tubes sans recharger), on constate (généralement dans les tubes ensemencés avec les n^{os} 4, 5 et 6), très souvent dès le premier repiquage, presque toujours au deuxième, la présence de colonies anormales, à bords dentelés, à l'aspect givré et dont les plus différenciées rappellent un peu les colonies de bactérie charbonneuse.

Si l'on ensemence des tubes de bouillon ordinaire de pH : 7, 8, avec l'une des colonies les plus différenciées, les bacilles poussent agglutinés, le milieu reste presque clair ou légèrement louche. Au bout d'une vingtaine de jours d'étuve à 37° (parfois beaucoup plus tôt), ces cultures sont filtrées et l'on ajoute des quantités variables de filtrat (10cc, 5cc, 2cc, 1cc) à 4 tubes de bouillon ordinaire de pH : 7, 8, ensemencés au même moment, avec une goutte de culture, de 18 heures, sur gélose, de la souche originelle, en suspension dans 10cc de bouillon. Cette souche originelle a été entretenue jusqu'à ce moment par repiquage hebdomadaire sur gélose inclinée. Très souvent le filtrat est suffisamment actif pour provoquer la lyse complète dans un ou plusieurs tubes.

L'activité du pouvoir lytique, non seulement persiste, mais peut s'exalter au cours des passages (la culture lysée étant filtrée entre chaque passage) et après six ou sept passages, il suffit parfois d'une trace de culture lysée (prélèvement au fil de platine) pour provoquer la lyse en quelques heures d'une culture bactérienne en suspension, d'aspect bien louche.

Ces expériences montrent qu'il est possible, par culture en milieu très alcalin, de faire apparaître chez des souches bactériennes pures un pouvoir lytique transmissible en série.

Cette possibilité est incompatible avec l'hypothèse que la lyse est déterminée par un micro-organisme vivant, le bactériophage, comme le pense d'Hérelle. Le terme de bactériophage (mangeur de bactéries) est donc impropre. Nous proposons de le remplacer par celui de « bactériolyte » pour désigner le principe déterminant de la lyse. Ce terme n'indiquant que l'effet produit, pourra subsister, quelles que soient les hypothèses pouvant être émises sur la nature même du principe lytique, »

le fait même de ces expériences. Les cultures utilisées n'étaient-elles pas contaminées par des souches de bactériophage coexistantes ? N'étaient-elles pas ce que d'Hérelle appelle des « cultures mixtes » ? Ces « cultures mixtes » possèdent, au dire de d'Hérelle lui-même, certaines caractéristiques morphologiques et culturales. Les souches utilisées par M. Béguet, par exemple, ne possédaient pas ces caractères. Le bactériophage peut être éliminé à coup sûr des cultures mixtes si on les repique à plusieurs reprises par colonies isolées. C'est donc là un moyen certain d'obtenir des colonies « ultra-pures » (d'Hérelle). Il a été employé en particulier par M. Béguet. Enfin le phénomène ayant été reproduit à partir de plusieurs souches différentes, prises au hasard, il serait bien extraordinaire que précisément toutes ces souches aient été contaminées. Ou bien alors il faut admettre que toutes les bactéries qui se rencontrent dans la nature contiennent un bactériophage « latent ». Ce n'est plus qu'une question de mots : autant dire que le bactériophage provient, dans certaines conditions, de la bactérie normale.

Mais nous allons nous heurter à une autre série d'objections. A supposer que le bactériophage puisse être obtenu à partir d'une bactérie normale, il reste à savoir si le déclenchement du phénomène lytique n'est pas la conséquence d'un autre mécanisme que celui dont nous avons supposé l'existence. Certains auteurs voient dans le bactériophage une toxine qui, venant au contact d'une bactérie, en détermine la lyse et en même temps l'oblige à produire une toxine identique à elle-même : c'est la théorie de Bordet. La bactériophagie apparaîtrait donc quand des conditions spéciales de milieu entraîneraient la production d'une telle toxine au sein d'une première bactérie. Une telle interprétation des faits n'est pas contradictoire avec la nôtre : nous n'avons fait que préciser la nature intime de la toxine en cause.

Mais il existe une théorie précise, d'ordre physico-chimique,

qui contredit formellement tout ce que nous avons admis : c'est celle de M. Béguet. Voici comment M. Béguet se représente le phénomène de bactériophagie. Ce que nous appelons « le bactériophage » correspondrait en réalité à des colloïdes à basse pression osmotique. Ces colloïdes, introduits au sein d'une culture microbienne, se fixeraient par adsorption élective à la surface des microbes. Les colloïdes contenus dans le microbe étant à une pression osmotique plus élevée, le microbe « se gonflerait comme un globule rouge dans un milieu hypotonique » au point, finalement, d'en éclater. Cette lyse libérerait dans le milieu des colloïdes à basse pression, identiques à ceux du bactériophage primitif, ce qui expliquerait la régénération du principe. Ainsi, pour déclencher artificiellement la bactériophagie, il suffirait d'obtenir une première fois l'éclatement de certaines bactéries.

Une telle théorie se heurte à toute une série d'objections. Voici les principales :

1^o Pour expliquer le mécanisme de l'éclatement bactérien on suppose que les colloïdes intrabactériens sont à une pression osmotique plus élevée que ceux du bactériophage. Comment se fait-il dès lors que ces mêmes colloïdes doivent être considérés comme à pression osmotique basse sitôt la lyse produite ? Cette transformation paraît bien invraisemblable. En tous cas il faudrait en expliquer la cause.

2^o M. Béguet semble se faire une opinion difficilement admissible concernant la nature de la pression osmotique. En particulier il paraît admettre la notion, bien révolutionnaire en physique, de pressions osmotiques négatives. En effet, si l'on met un microbe en suspension dans de l'eau distillée dont la pression osmotique est égale à 0, il n'éclate pas. Il éclate au contraire, nous dit M. Béguet, s'il se trouve au contact de certains colloïdes à basse pression osmotique. Il est nécessaire d'admettre que la pression osmotique de ces colloïdes est inférieure à 0, c'est-à-dire négative. A moins que l'on ne dise

que ces colloïdes interviennent aussi en modifiant d'autres facteurs, par exemple la tension superficielle à la surface de la bactérie. Mais alors c'est cette modification qui devient le fait essentiel. Le déséquilibre des pressions osmotiques n'apparaît plus que comme une cause adjuvante ou occasionnelle dans le déterminisme du phénomène. Et la théorie perd le bénéfice qu'elle pouvait tirer de son allure d'explication physico-chimique simple.

3^o Il existe enfin une objection fondamentale, contre laquelle rien ne saurait prévaloir. Si la conception de M. Béguet était exacte, le bactériophage régénéré après lyse microbienne tiendrait toutes ses propriétés des colloïdes bactériens qui le constitueraient. Il n'y aurait aucune raison pour qu'il conserve sur d'autres souches microbiennes que celle par laquelle on aurait effectué les passages la même gamme d'activité qui caractérisait le bactériophage introduit primitivement. C'est pourtant ce que l'on observe en réalité. Nous avons essayé de montrer, au début de notre étude, combien cette notion de la constance des caractères d'une souche paraît solidement acquise (1).

Ce qui peut être, à juste titre, considéré comme un argument impressionnant en faveur de la théorie de M. Béguet, c'est qu'il s'est basé sur elle pour entreprendre ses expériences de déclenchement artificiel de la bactériophagie. Or, comme nous l'avons vu, ces expériences ont réussi. Nous n'en analy-

(1) Ce qui constitue un autre argument important contre la théorie de M. Béguet, c'est l'action suspensive du chloroforme sur la bactériophagie (cf. supra) : On ne voit vraiment pas comment le chloroforme pourrait modifier momentanément la pression osmotique de certains colloïdes. M. Béguet nous ayant suggéré qu'il pouvait s'agir simplement d'une modification de la tension superficielle du milieu, produite par le chloroforme, nous avons vérifié au stalagmomètre qu'il n'en était rien ; une suspension de bactériophage ordinaire et une suspension de bactériophage chloroformé donnent le même nombre de gouttes à l'écoulement. Il est vrai que nous n'avons pas employé la méthode de l'arrachement des anneaux.

serons pas le détail. Toutes se résument en ceci, que le filtrat de cultures habituées et équilibrées à des pressions osmotiques progressivement décroissantes est lysogène vis-à-vis de cultures habituées et équilibrées à des milieux de pression osmotique progressivement croissante. Ces conditions physiques, étant de nature à faciliter l'éclatement microbien, sont évidemment favorables à la production du phénomène, mais elles ne suffisent pas à l'expliquer. Pas plus que le frottement d'un col ne suffit à expliquer l'apparition d'un furoncle, ou le refroidissement celle de la pneumonie. Ne doit-on pas penser plutôt qu'à la faveur du déséquilibre physico-chimique intrabactérien, les micelles antigéniques de la bactérie se mettent à entrer en jeu contre la propre substance de celle-ci ? En somme, la bactérie « se suiciderait », en retournant contre elle-même l'arme dont elle usait physiologiquement contre des êtres étrangers. En déclenchant ce phénomène, la variation des conditions physiques du milieu a agi comme le frottement que nous évoquions tout à l'heure en déchaînant l'action pathogène du staphylocoque.

Il est d'ailleurs facile de démontrer que, dans un phénomène qui rappelle, au moins par ses effets, la bactériophagie, celui de la lyse des globules rouges sensibilisés sous l'action de l'alexine, des modifications de la pression osmotique du milieu peuvent faire apparaître ou disparaître le phénomène, comme si elles étaient seules en cause dans sa production. Nous avons, à ce sujet, réalisé la petite expérience suivante. Des quantités égales de globules sensibilisés, préparés suivant la technique habituelle du Wassermann, sont répartis dans une série de tubes d'eau salée dans lesquels on réalise une gamme de pressions osmotiques croissantes. Des quantités d'alexine faibles, mais égales, sont ajoutées dans tous ces tubes : après séjour à l'étuve, l'hémolyse n'est apparente que dans ceux dont la pression osmotique est basse. Il est à remarquer d'autre part que, si l'on emploie des doses plus fortes d'alexine,

l'hémolyse est immédiatement apparente dans les tubes à basse pression, alors qu'elle demande une certaine durée d'incubation à l'étuve pour se produire dans les autres.

D'autres ultra-virus que le bactériophage semblent pouvoir prendre naissance spontanément, dans certaines conditions exceptionnelles, aux dépens de cellules normales. Nous avons déjà cité les expériences de Carrel sur l'obtention du sarcome de la poule par voie d'injection de substances chimiques. Fischer, par des procédés identiques, réalise *in vitro* cette même transformation de cellules normales en cellules sarcomeuses, en employant des cultures de tissu embryonnaire de poulet (Fischer, *As. fr. Et. Cancer*, juin 1926). Bisceglie enfin soumet des tissus embryonnaires de poulets à l'action des rayons X, et leur confère toutes les propriétés des cultures de sarcome de Rous, y compris la transmissibilité par filtrat (Bisceglie, *Arch. f. experim. Zellsforsch*, Iéna, 1928) (1).

(1) Signalons au passage, combien notre théorie de l'origine et de la nature des ultra-virus peut trouver une application facile au cas particulier de la genèse des tumeurs malignes.

En effet, trois points semblent acquis à l'heure actuelle, à propos de l'étiologie et de la pathogénie des cancers :

1° Il est possible, en provoquant une irritation chronique au moyen de certaines substances chimiques, de déterminer l'apparition de tumeurs malignes. Nous expliquerons dans ces conditions l'apparition de l'ultra-virus cancéreux de la même manière que nous avons expliqué l'apparition du bactériophage dans les souches bactériennes de M. Béguet (jeu des micelles antigéniques de l'organisme contre les constituants mêmes de cet organisme, à la faveur du déséquilibre créé).

2° Le facteur humoral et les prédispositions héréditaires jouent un rôle considérable dans l'apparition des tumeurs malignes (expériences de Miss Maud Slye). Ce facteur humoral réside à notre point de vue dans le degré de « colloïdisation » des humeurs, qui favorise plus ou moins les phénomènes d'assimilation et de reproduction cellulaires.

3° Certains microbes et certains parasites semblent jouer un rôle très net dans la production de beaucoup de cancers (travaux de Borrel). C'est dans notre hypothèse que des assemblages assimilateurs appartenant à ces organismes étrangers, sont susceptibles de jouer le rôle cancérigène vis-à-vis des cellules de l'hôte.

Ainsi notre interprétation peut être compatible avec chacune des trois grandes théories que nous venons d'évoquer : théorie physico-chimique, théorie humorale, théorie parasitaire.

CHAPITRE XI

L'ORGANISATION INTERNE DES MICELLES ASSIMILATRICES ET ANTIGENIQUES

Nous croyons avoir dit ainsi l'essentiel pour appuyer et défendre notre conception de l'origine des ultra-virus : nous avons fait le tour des principaux problèmes que pose l'existence des ultra-virus. Il nous reste maintenant à tirer les conséquences générales de l'ensemble de nos conclusions partielles.

Nous en sommes arrivés à concevoir tous les phénomènes de la vie, et en particulier ceux qui se rapportent au développement des ultra-virus, comme reposant sur l'existence de deux sortes de particules, que nous avons appelées les micelles assimilatrices et les micelles antigéniques. Il est évident qu'il ne nous est pas possible d'établir d'une manière précise la structure intime de ces particules. Du moins pouvons-nous nous demander si leur organisation est concevable.

Considérons d'abord la micelle assimilatrice. Sur une de ses faces est accolé l'élément spécifique avec laquelle elle forme assemblage. Sur l'autre face va se constituer pièce par pièce une micelle spécifique semblable. Finalement l'élément spécifique produit est disposé symétriquement par rapport à l'élément spécifique originel. Il faut bien admettre que chaque radical chimique, ou chaque groupe de radicaux chimiques de chacun des deux éléments spécifiques, se trouve alors à l'état de com-

binaison avec des groupements électivement complémentaires de la micelle assimilatrice. Ces derniers groupements doivent donc être identiques sur chaque face de la micelle et se trouver symétriques par rapport à son plan médian. Il a fallu qu'au moment de l'union de la micelle assimilatrice avec sa micelle spécifique associée, un mécanisme joue qui oblige ces groupements semblables à se disposer symétriquement : il doit nécessairement exister entre deux groupements identiques de la micelle assimilatrice une sorte de chaîne chimique articulée qui impose au deuxième groupement de se placer symétriquement par rapport au premier. Ainsi, sur la face libre de l'élément assimilateur, s'organise, aussitôt après l'accolement avec la micelle spécifique, l'ensemble physico-chimique qui, par son attraction vis-à-vis des divers groupements libres dans le milieu, leur impose de s'associer en un élément spécifique nouveau, identique à l'élément spécifique primitif. Quelle peut bien être la nature de ces groupements chimiques ? Il y a lieu de supposer qu'il s'agit surtout d'acides aminés. On sait, en effet, que les substances albuminoïdes résultent de la combinaison complexe d'un grand nombre de ces acides.

Ainsi donc il apparaît qu'une micelle assimilatrice n'est susceptible de régénérer un élément spécifique qu'autant qu'elle contient tous les groupements complémentaires à ceux de cet élément, ou des groupements voisins susceptibles de les suppléer. On comprend, par conséquent que bien qu'étant tous construits sur le même modèle, à partir d'un nombre de matériaux limités, les éléments assimilateurs ne jouissent que d'une interchangeabilité relative. -

Comment expliquerons-nous le mécanisme de la micelle antigénique ? Par le jeu du même dispositif de symétrisation. Seulement, à chaque bout des chaînes chimiques à extrémités symétriquement disposées, nous admettrons l'existence de groupements non plus identiques, mais électivement complémentaires. Ainsi, sur la face de la micelle antigénique opposée

à celle qui a fixé l'antigène, se créera un champ de forces chimiques tel qu'il déterminera l'association des groupements libres dans le milieu sous la forme d'un ensemble électivement complémentaire par rapport à l'antigène.

De ces considérations il ressort qu'il y a une grande analogie de structure entre la micelle assimilatrice et la micelle antigénique. Ce qui confère à chacune d'elles l'essentiel de ses propriétés, c'est l'existence d'une série de chaînes chimiques agencées de telle manière qu'elles conservent leurs extrémités toujours en position symétrique par rapport au plan médian de la micelle. Des dispositifs analogues existent en mécanique industrielle : il est très légitime de supposer qu'ils ont leurs équivalents en mécanique chimique.

En tous cas l'analogie de structure des micelles assimilatrices et antigéniques nous explique le fait, déjà signalé, que le chloroforme empêche aussi bien le fonctionnement des unes que celui des autres.

CONCLUSION

Nous sommes arrivés ainsi au terme de l'étude que nous nous étions proposée. Nous avons touché à beaucoup de questions, en y insistant trop peu parce que la place nous était limitée. Il nous reste, pour conclure, à reprendre la grande question que nous nous étions proposée en prélude à ce travail: l'ultra-virus est-il un être vivant ou une diastase ?

Nous nous rendons compte maintenant que cette question, qui nous paraissait si naturelle *a priori*, est une question mal posée. Elle suppose, en effet, une conception trop superficielle de la nature de l'être vivant : elle suppose que l'être vivant représente un ensemble immuable de propriétés nécessairement associées. En réalité, chaque être vivant est fait de pièces et de morceaux dissociables. La diastase, en particulier, ne représente qu'une de ces pièces, un de ces morceaux. L'ultra-virus aussi. Il est un gène mendélien, un assemblage assimilateur à l'état libre. Fragment d'un être vivant, portant avec lui une des propriétés fondamentales de cet être vivant, il constitue en même temps un ensemble physico-chimique, fait de matière inerte, obéissant aux lois de la matière inerte. Il établit le pont entre ce que nous classons catégoriquement dans le vivant et ce que nous classons catégoriquement dans l'inerte.

A propos de lui nous pouvons poser sur un plan nouveau

le problème de la génération spontanée. Pasteur a démontré que le microbe, ensemble complexe, ne pouvait sortir tout constitué de la matière inerte ou de la substance d'un être vivant différent. Il ne pouvait en être autrement. Tout nous porte à penser, au contraire, que les assemblages assimilateurs pris isolément ont dû se constituer d'eux-mêmes aux dépens de la matière inerte. Le jeu des lois naturelles ne doit-il pas nécessairement faire prendre à cette matière toutes les formes physico-chimiques possibles ? Le même hasard qui a présidé à la genèse des assemblages assimilateurs a présidé ensuite à leur groupement. La sélection naturelle a fait persister ceux de ces groupements qui possédaient un privilège de stabilité. Ces groupements stables représentent ce que nous appelons aujourd'hui les êtres vivants. L'équilibre actuel n'a pu s'établir qu'à travers l'immensité des temps. D'où l'absurdité des idées pré-Pastoriennes, d'après lesquelles l'être vivant pouvait se constituer de toutes pièces, pour ainsi dire, sous nos yeux. Il nous semble certain que l'avenir rendra évidente aux yeux de tous l'idée de la transformation progressive de l'inerte dans le vivant. Cette idée n'apparaît pourtant aujourd'hui à beaucoup que comme la création de quelques esprits chimiques. Les conséquences qu'elle comporte seront immenses dans le domaine des sciences biologiques et médicales : c'est là ce qui ressort avant tout de l'étude du problème des ultra-virus.

VU :
Le Président de Thèse,
D^r PINOY.

VU :
Le Doyen,
D^r E. LEBLANC.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Alger, le 9 avril 1930.
Le Recteur,
TAILLARD.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
CHAPITRE I. — La définition de l'ultra-virus.....	11
CHAPITRE II. — Le champ d'action de l'ultra-virus : la cellule	13
CHAPITRE III. — L'assimilation.....	25
CHAPITRE IV. — Les phénomènes de réaction	31
CHAPITRE V. — L'ultra-virus en action.....	37
CHAPITRE VI. — Les faits expérimentaux.....	44
La dissociation des deux éléments de l'ultra-virus	45
La réassociation des deux éléments de l'ultra-virus	51
Les expériences de Gye.....	55
Les anatoxines	59
La dislocation des bactéries en ultra-virus	60
CHAPITRE VII. — Le gène Mendélien dans ses rapports avec l'ultra-virus	67
CHAPITRE VIII. — Le problème de l'ultra-virus dans son rapport avec celui de la genèse des tumeurs malignes.....	71
CHAPITRE IX. — L'association des différents ultra-virus..	76
CHAPITRE X. — L'origine des ultra-virus	83
CHAPITRE XI. — L'organisation interne des micelles assimilatrices et antigéniques	92
CONCLUSION	95

